

Tavneos[®] (awakopan) w leczeniu dorostych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024)

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Vifor Pharma Management Ltd
Flughofstrasse 61 / 8152 Glattbrugg / Switzerland

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Vifor Pharma Management Ltd.

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.1.54.2024.4.TG z dnia 27 września 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Etiologia i patogenezą	11
2.3 Rozpoznawanie	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.4.1 Obraz kliniczny	12
2.4.2 Przebieg naturalny	14
2.4.3 Powikłania.....	15
2.4.4 Rokowanie.....	15
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	15
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	20
2.6.1 Aktualne postępowanie medyczne w indukcji remisji	20
2.6.2 Aktualne postępowanie medyczne w utrzymaniu remisji.....	21
2.6.3 Aktualne postępowanie medyczne w nawracającej chorobie.....	21
2.6.4 Aktualne postępowanie medyczne u pacjentów opornych na leczenie	21
2.6.5 Aktualne postępowanie medyczne w Polsce.....	21
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
2.8 Wybór populacji docelowej	34
3 Interwencja	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	35
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	36
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	36
3.1.4 Mechanizm działania.....	38
3.1.5 Przeciwwskazania	38
3.1.6 Przedawkowanie.....	38
3.1.7 Działania niepożądane.....	39
3.1.8 Kompetencje personelu	41
3.2 Status refundacyjny w Polsce	41
3.3 Wnioskowane warunki refundacji	41
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla awakopanu	43

3.5	Rekomendacje refundacyjne	44
3.5.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	44
3.5.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	45
4	Technologie opcjonalne.....	50
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	50
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	53
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	54
4.3.1	Rytuksymab	54
4.3.2	Cyklofosamid.....	63
4.3.3	Azatiopryna	70
4.3.4	Metotreksat	75
4.3.5	Glikokortykosteroidy.....	85
5	Efekty zdrowotne	107
6	Rodzaj i jakość dowodów.....	110
7	Podsumowanie.....	111
	Aneks 1. Program lekowy	113
	Aneks 2. Ocena nasilenia choroby	124
	Aneks 3. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	127
	Spis rysunków.....	137
	Spis tabel	138
	Bibliografia	140

Wykaz skrótów i akronimów

AAV	zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. <i>(ANCA)-associated vasculitis</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANCA	przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibody</i>)
ANCA-AV	zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. <i>(ANCA)-associated vasculitis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AZA	azatopiryna
BHPR	<i>British Health Professionals in Rheumatology</i>
BNF	<i>British National Formulary</i>
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
CanVasc	<i>Canadian Vasculitis research network</i>
CYC	cyklofosfamid
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimation glomerular filtration ratio</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptor estrogenowy
ERA-EDTA	<i>European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>)
i.v.	dożylnie
IVIG	dożylnie immunoglobuliny
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
LEF	leflunomid
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MTX	metotreksat
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
p.o.	doustnie
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RPGN	gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. <i>rapidly progressive glomerulonephritis</i>)
RTX	rytuksymab
TK	tomografia komputerowa
USG	badanie ultrasonograficzne
WG	Ziarniniakowatość Wegnera

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych awakopanu (Tavneos®) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosamidem w leczeniu dorosłych z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

Problem zdrowotny

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, ang. *granulomatosis with polyangiitis*, dawniej ziarniniakowatość Wegenera) jest martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń (tętnic i żył), przebiegającym z tworzeniem ziarniniaków, typowo zajmujących górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki.

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA, ang. *microscopic polyangiitis*) jest martwiczym zapaleniem naczyń, w którym złoży immunologiczne są skąpe lub ich nie ma, głównie zajmuje małe naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki), może obejmować tętnice małego i średniego kalibru.

Epidemiologia

GPA oraz MPA dotyczą mniej niż 5 na 10 000 osób, co odpowiada powszechnym definicjom rzadkiej choroby, dlatego zostały skwalifikowane do tej grupy i z tego powodu dane na ich temat są stosunkowo ograniczone. Częstość występowania GPA i MPA różni się znacznie w zależności od położenia geograficznego. GPA głównie dotyka regiony Europy Północnej i Australii i jest rzadko obserwowany w Azji Wschodniej. Z kolei MPA występuje częściej w krajach azjatyckich, takich jak Chiny i Japonia.

Przyczyny zapadalności na te choroby nie są w pełni znane. Około 20% zachorowań spowodowanych jest czynnikami genetycznymi. Infekcje, wahania sezonowe, lokalizacja geograficzna, promieniowanie ultrafioletowe i narażenie na krzemionkę/chemikalia należą do środowiskowych czynników, które były wielokrotnie zgłaszane jako czynniki ryzyka rozwoju omawianych schorzeń.

GPA i MPA najczęściej występują u osób starszych około 57 roku życia, jednak odnotowywane są przypadki w każdym wieku z uwzględnieniem rzadkich przypadków wśród dzieci. Nie zauważono obciążenia chorobą ze względu na płeć.

Metody leczenia

Aktualnie w Polsce leczenie GPA i MPA jest realizowane m.in. w ramach programu lekowego B.75.

Standardowe leczenie indukujące remisję stosowane przez polskich pacjentów obejmuje (definicja zawarta w treści PL B.75.):

1. cyklofosamid,
2. rytuksymab.

stosowane w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.

Leczenie podtrzymujące remisję to:

1. azatiopryna,
2. metotreksat,
3. leflunomid,

4. mykofenolan mofetylu,
5. rutyksymab.

w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę).

Sytuacja refundacyjna

Obecnie preparat Tavneos® nie jest refundowany w Polsce.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi awakopan (Tavneos®) stosowany w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosamidem;
- (C) komparatory, do których należy:
 - standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA):
 - faza indukcji:
 - rytuksymab lub cyklofosamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon);
 - faza podtrzymania:
 - rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi w projekcie programu lekowego tj.:
 - zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego
lub
 - utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego
lub
 - wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję
lub
 - częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.

- jakość życia;
- z zakresu bezpieczeństwa:
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym poważne zdarzenia 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 określenie problemu decyzyjnego związanego z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych awakopanu (Tavneos) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania awakopanu (Tavneos) w docelowej, wnioskowanej do refundacji 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*);
- prezentacja 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;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja 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

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, ang. *granulomatosis with polyangiitis*, dawniej ziarniniakowatość Wegenera) jest martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń (tętnic i żył), przebiegającym z tworzeniem ziarniniaków, typowo zajmujących górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki [Lembicz 2014]. Często przebiega z ogniskowym segmentowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z cechami martwicy i tworzeniem półksiężyców, zapaleniem naczyń oka, zapaleniem włośniczek płucnych z krwawieniem pęcherzykowym oraz ziarniniakowym i nieziarniniakowym zapaleniem toczącym się poza naczyniami krwionośnymi. GPA może mieć postać ograniczoną, zwłaszcza do górnych dróg lub dolnych dróg oddechowych bądź oka. W takich przypadkach można nie znaleźć cech układowego zapalenia naczyń, ale jeśli się stwierdza kliniczne i patologiczne zmiany identyczne jak w drogach oddechowych u chorych na GPA, zwłaszcza gdy występują przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), należy je zaliczyć do tej kategorii [Szczeklik 2022].

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA, ang. *microscopic polyangiitis*) jest martwiczym zapaleniem naczyń, w którym złogi immunologiczne są skąpe lub ich nie ma, głównie zajmuje małe naczynia (tj. włośniczki, żyłki, tętniczki), może obejmować tętnice małego i średniego kalibru. Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, często z zapaleniem włośniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenie ziarniniakowe, co m.in. odróżnia MPA od GPA czy eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń [Szczeklik 2022].

GPA i MPA różnią się fenotypem klinicznym i profilem przeciwciał, ale są zarządzane w tym samym paradygmacie leczenia, ponieważ mają tę samą patofizjologię, obejmującą szlaki dopełniacza i neutrofile [McKinney, 2014].

GPA charakteryzuje się pozanaczyniowym zapaleniem ziarniniakowym, najczęściej w drogach oddechowych. Objawy kliniczne GPA mogą być niejednorodne, często obejmują górne i dolne drogi oddechowe, z charakterystycznymi zmianami destrukcyjnymi w przegrodzie nosowej, naciekami i jamami płucnymi, ale często występują również choroby nerek.

Kłębuszkowe zapalenie nerek jest częściej wykrywane i może mieć cięższy przebieg u pacjentów z MPA. W niektórych przypadkach MPA, zapalenie naczyń ogranicza się tylko do nerek [Watts 2015]. Nawrót obserwuje się częściej u pacjentów z GPA niż z MPA [Walsh, 2012].

Tab. 1. Definicje Chapel Hill Consensus (2012) dla GPA i MPA [Yates, Watts 2017].

GPA (Ziarniniakowość Wegnera)	Martwicze ziarniniakowe zapalenie zwykle obejmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie naczyń obejmujące głównie małe i średnie naczynia (np. naczynia włosowate, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły). Często występuje martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych.
MPA	Martwicze zapalenie naczyń, z niewielką ilością złogów immunologicznych lub bez złogów, atakujące głównie małe naczynia (tj. naczynia włosowate, żyłki lub tętniczki). Może występować martwicze zapalenie tętnic obejmujące małe i średnie tętnice. Bardzo często występuje martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych. Często występuje zapalenie naczyń włosowatych płuc. Zapalenie ziarniniakowe jest nieobecne.

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia zarówno GPA i jak i MPA nie jest znana. W patogenezie wskazuje się na rolę przeciwciał przeciwko proteinazie 3, które mogą aktywować neutrofile, uszkadzać śródbłonek naczyniowy, drogi oddechowe i nerki. W naciekach zapalnych stwierdza się neutrofile i limfocyty [Szczeklik 2022].

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że pacjenci mogą być lepiej charakteryzowani przez badania na występowanie przeciwciał ANCA. Występowanie przeciwciał przeciwko proteinazie leukocytarnej 3 (PR3)-ANCA częściej związane są z fenotypem GPA, natomiast dodatnie przeciwciała przeciwko MPO-ANCA częściej związane są z MPA. Te zdefiniowane podtypy przeciwciał charakteryzują się większą jednorodnością genetyczną, patogenezą choroby, zajęciem narządów i potencjalną odpowiedzią na leczenie [Mahr, Specks, Jayne 2019].

Wiązanie ANCA z białkami docelowymi aktywuje neutrofile i powoduje ich przyleganie i migrację przez śródbłonek. Neutrofile w ścianie naczynia krwionośnego uwalniają substancje toksyczne (degranulację), które powodują uszkodzenie naczynia. Ponadto neutrofile uwalniają kilka mediatorów, w tym properdynę, które aktywują alternatywny szlak dopełniacza. Końcowe białko efektorowe C5a działa poprzez swój receptor C5a (C5aR1 lub CD88), odgrywając główną rolę w patogenezie GPA i MPA [Halbwachs, Lesavre 2012; Furuta, Jayne 2013; Kettritz 2017]. Istotą procesu zapalenia naczyń w MPA i GPA jest efekt pobudzenia neutrofilii C5a napędzający cykl zapalny, w którym pośredniczy interakcja dopełniacza z neutrofilami, działając jako silny chemoatraktant dla kolejnych neutrofilii. Powstały martwiczy stan zapalny prowadzi do uszkodzenia i utraty funkcji narządu [Kettritz 2017].

2.3 Rozpoznawanie

W celu rozpoznania GPA wykonuje się badania:

- laboratoryjne (przyspieszony OB, zwiększone stężenie CRP w surowicy, niedokrwistość normocytowa niewielkiego stopnia (u 50%), leukocytoza (czasami >20 000/ μ l), nadpłytkowość, cechy kłębuszkowego zapalenia nerek, przeciwciała

w surowicy: c-ANCA skierowane przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA - u 80 -90%) i p-ANCA skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA, u ~ 10%),

- obrazowe (RTG i TK zatok przynosowych, RTG oraz TKWR klatki piersiowej),
- czynnościowe płuc,
- histologiczne (wycinek płuc lub nerki) [Szczeklik 2022].

W celu rozpoznania MPA wykonuje się badania:

- laboratoryjne (przyspieszony OB, zwiększone stężenie CRP w surowicy, niedokrwistość, cechy zespołu nefrytycznego, przeciwciała w surowicy PR3-ANCA (u ~ 30%) i MPO-ANCA (u ~ 60%),
- obrazowe (RTG oraz TKWR klatki piersiowej),
- płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL),
- histologiczne (wycinek płuc, nerki lub skóry) [Szczeklik 2022].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Obraz kliniczny

W GPA wyróżniamy zmiany:

- w górnych drogach oddechowych (na początku choroby u>70% chorych)
 1. nos (zmiany na początku choroby u>30%) - ograniczenie drożności przewodów nosowych, owrzodzenia błony śluzowej lub jamy ustnej, obfita ropa lub ropna-krwista wydzielina lub krwawienia z nosa, przebicie przegrody nosa i destrukcja chrząstki z wytworzeniem nosa siodełkowego,
 2. zatoki przynosowe (zmiany początkowo u 50%, ostatecznie u>80%) - ból lub tkliwość okolicy zatok, w związku z przewlekłym zapaleniem, czasem powodującym destrukcję kości; niekiedy wtórne zakażenie bakteryjne,
 3. krtań - chrypka, objawy niedrożności dróg oddechowych spowodowane przez podstępnie rozwijające się zwężenie podgłośnia (w 80% nieodwracalne wskutek bliznowacenia),
 4. uchu (u 25%) - dominuje ciężkie zapalenie ucha środkowego, niekiedy utratę słuchu,
- w płucach (na początku choroby u 50%, ostatecznie u ~90%; u 1/3 chorych przebiegają bezobjawowo)
 1. kaszel,
 2. krwioplucie - w razie rozlanego krwawienia pęcherzykowego (u 5%, śmiertelność do 50%) jest obfite; krwawienie pęcherzykowe z towarzyszącym kłębuszkowym

zapaleniem nerek tworzą płucno-nerkowy zespół zapalenia naczyń, nazywany też zespołem płucno-nerkowym,

3. duszność,

4. ból opłucnowy.

- w nerkach (występują na początku choroby u ~15% chorych, ostatecznie u >70%. Rozwija się kłębuszkowe zapalenie nerek z klinicznym obrazem zespołu nefrytycznego; postać ograniczona wyłącznie do nerek jest rzadka (<10% przypadków); w ciężkich przypadkach przebieg typowy dla gwałtownie postępującego KZN prowadzonego do ostrego uszkodzenia nerek.

- oczne (u 30-50%)

1. zapalenie nadtwardówki i twardówki, spojówek, błony naczyniowej i przewodu łzowego,

2. guz rzekom oczodołu z wytrzeszczem gałki ocznej i podwójnym widzeniem (rzadko)

3. zapalenie nerwu wzrokowego,

4. zapalenie naczyń oka.

Zmiany te mogą prowadzić do nieodwracalnej ślepoty.

- skórne (u 40-60%)

Najczęściej plamica uniesiona, jest wynikiem wynaczynienia erytrocytów, rzadziej grudki ulegające owrzodzeniu (zwłaszcza na kończynach) i guzki podskórne, rzadko martwica.

- w układzie ruchu (u >50%, bardzo często już na początku)

Dominuje ból mięśni i stawów, rzadziej inne objawy zapalenia stawów (czasem symetryczne, ale bez nadżerek i zniekształceń).

- w układzie nerwowym (późno, u 20%)

Najczęściej mononeuroptia wieloogniskowa, rzadziej symetryczna polineuropatia obwodowa, sporadycznie objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego - neuropatii nerwów czaszkowych, udaru mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, uszkodzenia istoty białej.

- w przewodzie pokarmowym

Ból brzucha, biegunka, krwawienia (z owrzodzeń); często bez objawów.

- w układzie moczowo-płciowym

Pojawiają się krwawienia z owrzodzeń.

- w sercu (u <10%)

Najczęściej wysiękowe zapalenie osierdzia, rzadko dławica piersiowa, zapalenie wsierdzia lub mięśnia sercowego. [Szczekliki 2022]

W MPA objawy ogólne (gorączka (u >70% chorych), ubytek masy ciała, ból stawów i mięśni) mogą się utrzymywać przez kilka miesięcy, a nawet lat, zanim ujawnią się objawy narządowe.

Wyróżniamy zmiany:

- w nerkach (u 80-90% chorych)

Częste postaci z zajęciem tylko nerek (~80% wszystkich przypadków).

- w płucach (u 25-50%)

Umiarkowana duszność i krwioplucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych (obfite u 10-30% chorych).

- skórne

Najczęściej plamica uniesiona, występuje u ~50% chorych w chwili zgłoszenia się do lekarza. [Szczeklik 2022]

2.4.2 Przebieg naturalny

GPA często rozpoczyna się objawami ogólnymi, takim jak niewyjaśniona gorączka (u ~50%) oraz objawami ze strony górnych dróg oddechowych (u 70%), płuc (u 45%) i nerek (u <20%). Przebieg choroby bywa różny: od powolnego, łagodnego, o ograniczonym zasięgu (często bez zajęcia nerek), po szybką progresję z zagrażającymi życiu zmianami w wielu narządach. [Szczeklik 2022]

Przebieg MPA może być powolny, z nawracającymi objawami ogólnymi, plamicą i niewielkimi zmianami w nerkach albo z gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek i rozlanym krwawieniem pęcherzykowym. [Szczeklik 2022]

Kwestionariusz oceny stopnia aktywności choroby - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*)/WG

Zmodyfikowana wersja kwestionariusza BVAS - BVAS/WG - stworzona została do oceny klinicznych wykładników aktywności ziarniniaka Wegenera, pozwala jednocześnie różnicować aktualne nasilenie aktywności choroby oraz tzw. przetrwałą aktywność. Dla oceny istotne jest wyodrębnienie cech świadczących o obecnej aktywności.

Kwestionariusz BVAS/WG zawiera informacje o występujących objawach oraz wynikach badań dodatkowych (laboratoryjnych i obrazowych). Podczas bieżącej oceny aktywności schorzenia wykluczyć należy możliwość wpływu czynników zewnętrznych (np. towarzyszącej infekcji, toksycznego działania leków). Uzyskany wynik może zmieniać się w sposób dynamiczny (w zależności od przebiegu choroby), co wiąże się z koniecznością modyfikacji sposobu leczenia.

Wzór kwestionariusza oceny stopnia aktywności choroby - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*)/WG znajduje się w Aneksie 2.

2.4.3 Powikłania

- Powikłania GPA:
 - schyłkowa niewydolność nerek (u 15-25%),
 - utrata słuchu (u 35%),
 - zniekształcenia nosa (u 28%),
 - zwężenie tchawicy (u 13%),
 - utrata wzroku (u 8%),
 - niewydolność oddechowa (bardzo rzadko).
- Powikłania leczenia
 - działania niepożądane leków, m.in. ciężkie zakażenia w następstwie immunosupresji, będące najczęstszą przyczyną wczesnych zgonów. [Szczeklik 2022]

Powikłania MPA:

Nieleczone MPA może spowodować trwałe uszkodzenie narządów. Najczęstszym powikłaniem jest niewydolność nerek. Silne leki potrzebne do leczenia schorzenia mogą powodować działania niepożądane. Sterydy mogą zwiększać ryzyko utraty kości, wysokiego ciśnienia krwi, zmian nastroju, wysokiego poziomu cukru we krwi, osłabienia mięśni i problemów skórnych. Leki immunosupresyjne mogą zwiększać ryzyko infekcji. Ponadto osoby z MPA mogą mieć napady silnego zmęczenia (znużenia), bólu i innych problemów związanych z ich stanem. [www.cedars-sinai.org dostęp: 2022.11.08]

2.4.4 Rokowanie

Leczenie GPA rytuksymabem lub cyklofosfamidem z GKS zapewnia uzyskanie remisji u >90% chorych, a >80% przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje u 20-50% chorych w ciągu 5 lat, po za kończeniu leczenia immunosupresyjnego na ogół w ciągu roku. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub leczenie (ciężkie zakażenie). [Szczeklik 2022]

Ryzyko zgonu przez MPA jest największe przy współistnieniu zmian nerkowych i płucnych. Przewlekłej dializoterapii ostatecznie wymaga 20-25% chorych. [Szczeklik 2022]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

GPA oraz MPA dotyczą mniej niż 5 na 10 000 osób, co odpowiada powszechnym definicjom rzadkiej choroby, dlatego są skwalifikowane do tej grupy i z tego powodu dane na ich 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].

W Europie roczna zapadalność na GPA wynosi około 2-10/mln, a chorobowość około 25-70/mln. [Lembicz, 2014] W Polsce średnia roczna zapadalność wyniosła 7,7/1 000 000 (95% CI 4,1-11,4) w 2015 r., a chorobowość 36/1 000 000. [Kanecki 2018] Brak informacji na temat MPA w Polsce. Objawy kliniczne MPA nie są tak charakterystyczne, jak na przykład objawy laryngologiczne i płucne w GPA. Na ogół MPA rozpoznaje się późno, najczęściej w okresie rozwiniętej niewydolności nerek. Dlatego wydaje się, że nadal zbyt rzadko w naszym kraju diagnozuje się i rozpoznaje MPA. Według danych epidemiologicznych z innych krajów europejskich czy ze Stanów Zjednoczonych to właśnie MPA jest najczęstszą postacią zapalenia naczyń, która prowadzi do rozwoju RPGN. W naszym kraju GPA jest najczęściej diagnozowaną postacią ANCA-dodatnich vasculitis.[Bułto 2012]

Częstość występowania GPA i MPA różni się znacznie w zależności od położenia geograficznego. GPA głównie dotyka regiony Europy Północnej i Australii i jest rzadko obserwowany w Azji Wschodniej. Z kolei MPA występuje częściej w krajach azjatyckich, takich jak Japonia.[Berti, Dejaco 2018] Częstość występowania MPA (24 na milion) odnotowano również w etnicznej populacji Kuwejtu w Kuwejcie. Chociaż informacji na temat zróżnicowania geograficznego GPA jest niewiele, badania rozpowszechnienia sugerują, że GPA jest mniej powszechny w Stanach Zjednoczonych (26 na milion) w przeciwieństwie do Europy (40-60 na milion). Ponadto serie przypadków z Indii sugerują, że dzięki udoskonalonym testom ANCA, GPA jest coraz częściej rozpoznawany [Scott, Watts 2000]. Częstość występowania GPA wydaje się również korelować z szerokością geograficzną i zmniejsza się im bliżej równika.

Tab. 2. Epidemiologia MPA i GPA na podstawie badań przeprowadzonych na całym świecie.

Państwo	Przedział czasu	MPA		GPA		Bibliografia
		Zapadalność	Chorobowość	Zapadalność	Chorobowość	
Australia	2000-2004	5,0	-	8,4	78	[Ormero, Cook 2008; Herlyn 2014]
Finland	1996-2000	-	-	9,3	-	[Takala 2008]
France	2000	-	25,1	-	23,7	[Herlyn 2014]
Germany	2013-2016	13	46	34	210	[Hellmich 2021]
Greece	1995-2003	10,2	-	6,6	-	[Panagiotakis 2009]
Italy	1995-2009	-	-	2,4	34,3	[Catanoso 2014]
Japan	2005-2009	18,2	-	2,1	-	[Fujimoto 2011]
New Zealand	1999-2003	-	58	-	152	[Herlyn 2014]
Norway	1999-2013	6,5	58,2	15,6	261	[Nilsen 2020]
Spain	1994-2010	3,4	23,8	2,1	15,8	[Romero-Gomez 2015]
Sweden	1997-2006	10,1	-	9,8	160	[Herlyn 2014, Mohammad 2009]
Turkey	2004-2014	2,4	-	4,8	-	[Pamuk 2016]
UK	1988-2014	5,9	9,0 to 94,0	11,3	2,3 to 146,0	[Fujimoto 2011]

Państwo	Przedział czasu	MPA		GPA		Bibliografia
		Zapadalność	Chorobowość	Zapadalność	Chorobowość	
						[Kitching 2020] [Pearce 2016] [Watts 2012]
USA	1996-2015	16'	184'	13'	218'	[Berti 2017]

* na 100 000

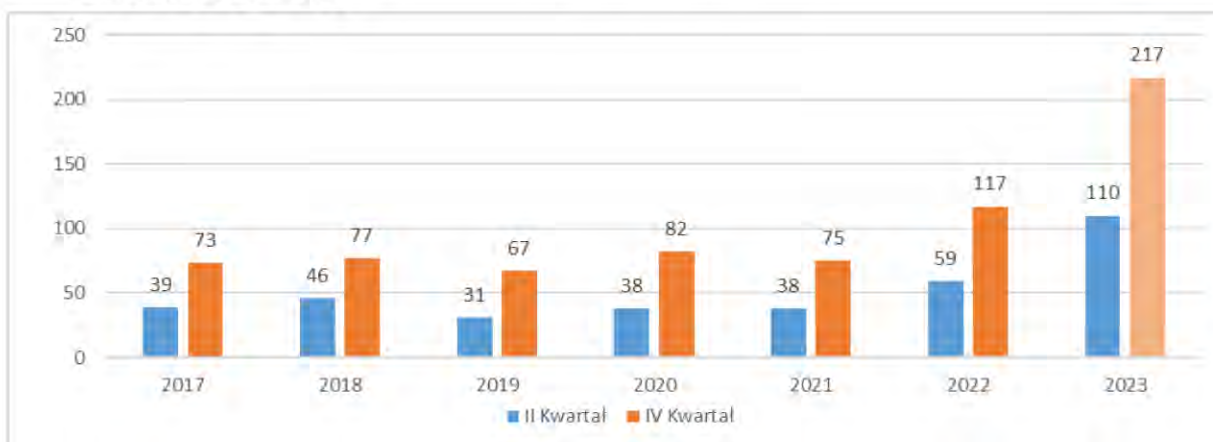
GPA i MPA najczęściej występują u osób starszych około 57 roku życia, jednak odnotowane są przypadki w każdym wieku z uwzględnieniem rzadkości wśród dzieci. Nie zauważono obciążenia chorobą ze względu na płeć.

Przyczyny zapadalności na te choroby nie są w pełni znane. Około 20% ryzyka choroby spowodowane jest czynnikami genetycznymi, które również się różnią pomiędzy pacjentami, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko proteinazie-3 (PR3) ANCA lub dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwko mieloperoksydazy (MPO). Infekcje, wahania sezonowe, lokalizacja geograficzna, promieniowanie ultrafioletowe i narażenie na krzemionkę/chemikalia są środowiskowymi wpływami, które były wielokrotnie zgłaszane jako czynniki ryzyka rozwoju schorzeń. Sezonowe wahania GPA i szczyty ANCA-AV na ogół co 4 lata sugerują etiologię zakaźną. Istnieją jednak niespójności w danych, a badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii sugeruje wyższą częstość występowania zimą, co jest sezonowością, której nie zaobserwowano w USA. Środowiskowa ekspozycja na krzem była związana z rozwojem przewlekłej niewydolności nerek i zapalenia naczyń, z MPO-ANCA opisanym u pacjentów z krzemicą płuc i nefropatią [Scott 2020].

GPA i MPA występują głównie u osób starszych po okresie prokreacji i macierzyństwa, więc nie mają konsekwencji społecznych. Przewlekły, nawrotowy i reemisyjny charakter chorób oraz konieczność przedłużonego leczenia znacząco wpływają na samopoczucie fizyczne i emocjonalne pacjentów. Oprócz kosztów związanych z samym leczeniem choroby występują również dodatkowe obciążenia finansowe. Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowe zapalenie naczyń to choroby wyniszczające, które znacznie upośledzają sprawność fizyczną i psychiczną pacjentów oraz samopoczucie emocjonalne. Wiąże się to z dodatkowymi zaburzeniami np. problem ze snem, zmęczeniem czy depresją, a to skutkuje dodatkowym leczeniem, co generuje kolejne koszty. Przebieg choroby często uniemożliwia również bycie aktywnym zawodowo oraz znacząco wpływa na niższą jakość życia. [NICE, 2021]

W uchwałach Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawach przejęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za poszczególne kwartały, znajdują się informacje na temat ilości osób przyjmujących rytuksymab. Rytuksymab podawany jest w związku z wykonywaniem programu lekowego B.75, który jest głównym postępowaniem medycznym w Polsce w leczeniu GPA i MPA. Na tej podstawie można określić przybliżoną liczbę osób, u których zdiagnozowano GPA lub MPA w Polsce. Niestety zauważalne są zaburzenia oraz spadki ilości pacjentów w latach 2019-2021 z powodu pandemii Covid 19. Szczegółowe dane znajdują się na Rys. 1.

Rys. 1. Porównanie ilości osób przyjmujących rytuksymab w II i IV kwartale w latach 2017-2023.

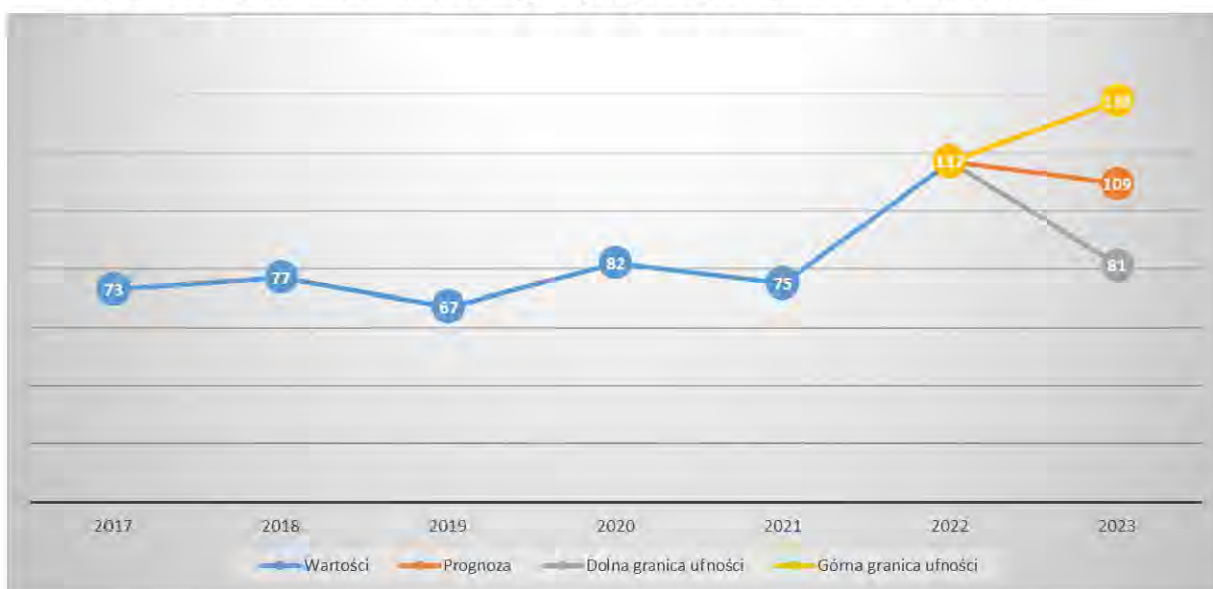


**prognoza na IV kwartał 2023*

Dane na IV kwartał 2023 roku wyliczone są na podstawie informacji z II kwartału tego roku oraz średniego procentowego stosunku ilości osób w II, a IV kwartale w latach 2017-2022. Można zaobserwować znaczący wzrost przyjmujących rytuksymab względem lat poprzednich.

Natomiast prognoza na rok 2023 wyliczona za pomocą arkusza prognozy wizualnej przy użyciu danych historycznych z przedziałem ufności 95 % oraz sezonowością automatyczną jest nieco niższa. Szczegółowe dane na Rys. 2.

Rys. 2. Prognoza ilości osób przyjmujących rytuksymab w 2023 roku.



Rejestr POLVAS jest pierwszą dużą bazą danych pacjentów z AAV w Polsce. Przeprowadzono systematyczne wielośrodkowe 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. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosił prawie 1: 1 dla GPA (210/207) i MPA (54/52). Objawy kliniczne i zajęcie narządów analizowano według fenotypu klinicznego. Objawy kliniczne pacjentów z rejestru są bardzo podobne do tych z innych krajów europejskich, ale co ciekawe, mężczyźni z GPA wydają się mieć cięższy przebieg choroby niż kobiety. Pięćdziesięciu pięciu pacjentów zmarło. W GPA dwie zmienne były istotnie związane ze zgonem: stała terapia nerkozastępcza i zajęcie układu oddechowego. [Wójcik 2019]

Tab. 3. Charakterystyka demograficzna, kliniczna i status ANCA pacjentów z AAV w rejestrze POLVAS (bez EGPA).

	GPA	MPA	GPA vs MPA
Liczba pacjentów	417	106	<i>p</i>
Mężczyzna/kobieta	210/207	54/52	NS
Wiek (lata); mediana [przedział]	51,4 [13-80]	63,7 [19-85]	<0,01
ANCA-pozytywny [®] ; n (%)	376 (93,3)	104 (98,1)	NS
ANCA-negatywny; n (%)	26 (6,7)	2 (1,9)	
ANCA-brakujące dane/nie wykonano	15	0	
cANCA/anti-PR3 [^]	344 (85,6)	9 (8,5)	<0,00001
pANCA/anti-MPO [#]	19 (4,7)	87 (82,1)	
Podwójnie pozytywny [^]	13 (3,2)	6 (5,7)	
Czas do diagnozy (miesiąc) [§] ; mediana, [IQR]	5,95 [2,95-14,0]	5,01 [2-10,95]	NS
Zajęcie narządów			
Ogólne n (%)	355 (85,1)	83 (78,3)	NS
Skóra n (%)	140 (33,6)	24 (22,6)	<0,05
Oczy n (%)	114 (27,3)	4 (3,8)	<0,0001
Laryngologiczne n (%)	315 (75,5)	18 (17,0)	<0,0001
Układ oddechowy n (%)	315 (75,5)	60 (56,6)	<0,0001
Serce n (%)	55 (13,2)	11 (10,4)	NS
Przewód pokarmowy n (%)	46 (11,0)	12 (11,3)	NS
Nerka n (%)	252 (60,4)	101 (95,3)	<0,0001
Układ moczowy n (%)	8 (1,9)	3 (2,8)	NS
Ośrodkowy układ nerwowy n (%)	45 (10,8)	2 (1,9)	<0,01

	GPA	MPA	GPA vs MPA
Neurologiczne n (%)	75 (18,0)	20 (18,9)	NS
Maksymalne stężenie kreatyniny (mg/dl); mediana [IQR]	1,04 [1,0-3,0]	3,8 [2,0-6,0]	<0,0001
Liczba zajętych organów; średnia (mediana) [IQR]	3,27 (3) [2-4]	2,4 (2)[2-3]	<0,0001
Czas obserwacji (miesiące); mediana [IQR]	61,9 [24,3-104,3]	27,4 [10,5-48,8]	<0,0001
Pacjenci z nawrotem n (%)	243 (58,3)	27 (25,5)	<0,00001
Wskaźnik nawrotów ^a	18,0±0,8	12,0±1,9	<0,05
Czas do nawrotu (miesiące) ^b ; mediana,[IQR]	16 [8-31]	17 [9-45]	NS
Skumulowana dawka cyklofosfamidu; mediana (g) [IQR]	9 [5,35-16]	5 [2-7]	<0,0001
Staća terapia nerkozastępcza n (%)	55 (13,2)	36 (34)	<0,0001
Tymczasowa terapia nerkozastępcza n (%)	32 (7,7)	11 (10,4)	NS

^aWskaźnik nawrotów = liczba nawrotów na 100 pacjentów w ciągu 1 roku

^bWynik pozytywny w teście IIF, ELISA lub obu

^cDodatni dla cANCA w teście IIF lub anti-PR3 w teście ELISA, lub obu

^dDodatni dla pANCA w teście IIF lub anti-MPO w teście ELISA, lub obu

^eCzas od zgłoszonego wystąpienia objawów do postawienia diagnozy

^fCzas do nawrotu = czas w miesiącach między diagnozą a pierwszym nawrotem choroby

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie medyczne opisano w oparciu o wytyczne EULAR z 2022 roku.

2.6.1 Aktualne postępowanie medyczne w indukcji remisji

- ✓ W celu indukcji remisji u pacjentów z nowo występującym GPA lub MPA z chorobą zagrażającą narządom lub zagrażającą życiu, zalecamy leczenie skojarzone glikokortykosteroidy i rytuksymab lub cyklofosfamid.
- ✓ W celu wywołania remisji GPA lub MPA niezagrażającego narządom lub niezagrażającego życiu, zaleca się leczenie skojarzone glikokortykosteroidami i rytuksymabem. Metotreksat lub mykofenolan mofetylu można rozważyć jako alternatywę dla rytuksymabu.
- ✓ W ramach schematów indukcji remisji w GPA lub MPA zaleca się leczenie glikokortykosteroidami doustnymi w dawce początkowej 50-75 mg ekwiwalentu prednizolonu/dobę, w zależności od masy ciała. Zalecamy stopniową redukcję glikokortykosteroidów i osiągnięcie dawki równoważnej 5 mg prednizolonu dziennie przez 4-5 miesięcy.
- ✓ Awakopan w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem można rozważyć w celu wywołania remisji w GPA lub MPA jako część strategii znacznego zmniejszenia ekspozycji na glikokortykosteroidy.

- ✓ Wymianę osocza można rozważyć jako część terapii w celu wywołania remisji w GPA lub MPA u osób ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>300 \mu\text{mol/l}$ z powodu czynnego kłębuszkowego zapalenia nerek.

2.6.2 Aktualne postępowanie medyczne w utrzymaniu remisji

- ✓ W celu podtrzymania remisji GPA i MPA, po indukcji remisji rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zalecamy leczenie rytuksymabem. Jako alternatywę można rozważyć azatioprynę lub metotreksat.
- ✓ Zalecamy kontynuację terapii podtrzymującej remisję GPA i MPA przez 24-48 miesięcy po indukcji remisji nowo ujawnionej choroby.
- ✓ Po indukcji remisji z awakopaniem należy go odstawić po okresie leczenia 6-12 miesięcy. W przypadku leczenia GKS należy kontynuować zmniejszanie dawek.

2.6.3 Aktualne postępowanie medyczne w nawracającej chorobie

- ✓ W celu wywołania remisji u pacjentów z nawracającą GPA lub MPA z chorobą zagrażającą narządom lub zagrażającą życiu zalecamy leczenie glikokortykosteroidami w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.
- ✓ Rytuksymab jest preferowany w chorobie nawracającej.

2.6.4 Aktualne postępowanie medyczne u pacjentów opornych na leczenie

- ✓ W przypadku pacjentów z GPA lub MPA z chorobą oporną na leczenie w celu wywołania remisji zalecamy dokładną ponowną ocenę stanu choroby i chorób współistniejących oraz rozważenie możliwości dodatkowego lub innego leczenia. Tych pacjentów należy leczyć w ścisłej współpracy z ośrodkiem specjalizującym się w zapaleniu naczyń lub skierować do niego.

2.6.5 Aktualne postępowanie medyczne w Polsce

Aktualnie w Polsce leczenie GPA i MPA jest realizowane m.in. w ramach programu lekowego B.75. W obrębie tego programu refundowany jest rytuksymab. Do programu zakwalifikować się mogą osoby, które spełniają wszystkie założenia:

- wiek 18 lat lub więcej,
- rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA),
- ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia,

- wysoka aktywność choroby,
- nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję.

Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

Produkt leczniczy Tavneos, w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Standardowe leczenie indukujące remisję zdefiniowano jako:

1. cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy lub
 2. cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m² powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy lub
 3. cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg masy ciała (max. 1,2 g; 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie).
- w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.

Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:

1. upośledzenia funkcji nerek lub
2. wieku > 60 lat lub
3. poplekowej cytopenii.

Leczenie podtrzymujące remisję zdefiniowano jako:

1. azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę lub
2. metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub
3. leflunomid w dawce 20 mg/dobę lub
4. mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę lub
5. rytuksymab w leczeniu podtrzymującym należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu remisji (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego rytuksymabem.

- jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę).

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2024.03.01 Przeszukano strony organizacji reumatologicznych i innych instytucji odpowiedzialnych za publikowanie wytycznych klinicznych. Zidentyfikowano wytyczne praktyki klinicznej następujących organizacji:

1. *American College of Rheumatology* (ACR) z 2021 roku;
2. *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) z 2022 r;
3. *Japan Research Committee of the Ministry of Health* (JRCMH) z 2023 roku;
4. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2024 roku.

W Tab. 4. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACR 2021	<p>Indukcja remisji w aktywnej, ciężkiej chorobie</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo rekomendujemy leczenie rytuksymabem zamiast cyklofosfamidem w celu wywołania remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski do umiarkowany); • u pacjentów z GPA/MPA z czynnym kłębuszkowym zapaleniem nerek warunkowo nie zalecają rutynowego dodawania wymiany osocza do terapii indukacji remisji, (Poziom dowodów: niski do wysoki); • u pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA z krwotokiem do pęcherzyków płucnych warunkowo odradzane jest dodawanie wymiany osocza do terapii indukacji remisji, (Poziom dowodów: niski do wysoki); • u pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo rekomendujemy schemat GKS ze zmniejszoną dawką w porównaniu ze schematem GKS ze standardową dawką w celu indukacji remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski do umiarkowany). <p>Utrzymanie remisji</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z ciężkim GPA/MPA, u których choroba weszła w remisję po kuracji cyklofosfamidem lub rytuksymabem warunkowo rekomendujemy kurację z rytuksymabem zamiast metotreksatu lub azatiopryny w celu utrzymania remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski do umiarkowany); • pacjentom z GPA/MPA otrzymujących rytuksymab w celu utrzymania remisji, warunkowo zalecamy zaplanowane ponowne dawkowanie przy użyciu mian ANCA lub zbadanie limfocytów B

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>CD19+ w celu ustalenia ponownego dawkowania, (Poziom dowodów: bardzo niski do niski);</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z ciężkim GPA/MPA, u których choroba weszła w remisję po kuracji cyklofosfamidem lub rytuksymabem warunkowo rekomendujemy kurację z metotreksatem lub azatiopryną zamiast mykofenolanu mofetylu w celu utrzymania remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski do umiarkowany); • pacjentom z ciężkim GPA/MPA, u których choroba weszła w remisję po kuracji cyklofosfamidem lub rytuksymabem warunkowo rekomendujemy kurację z metotreksatem lub azatiopryną zamiast leflunomidu w celu utrzymania remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski do niski); • w przypadku pacjentów z GPA, u których nastąpiła remisja choroby, warunkowo zalecamy leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast trimetoprimem/sulfametoksazol do utrzymania remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski do niski); • u pacjentów z GPA, u których choroba weszła w remisję, warunkowo nie zaleca się dodawania trimetoprimu/sulfametoksazolu do innych terapii (np. rytuksymab, azatiopryna, metotreksat np.) w celu utrzymania remisji, (Poziom dowodów: niski do umiarkowany); • u pacjentów z GPA/MPA otrzymujących leczenie podtrzymujące remisję z rytuksymab, u których występuje hipogammaglobulinemia (np. IgG <3 g/litr) i nawracające ciężkie infekcje, warunkowo zalecamy suplementację immunoglobulinami, (Poziom dowodów: bardzo niski). <p>Leczenie nawrotu choroby</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z GPA/MPA, którzy doświadczyli nawrotu z ciężkimi objawami choroby i nie otrzymują rytuksymabu w celu utrzymania remisji, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem zamiast cyklofosfamidem w celu uzyskania remisji, (Poziom dowodów: niski); • pacjentom z GPA/MPA, u których wystąpił nawrót ciężkiej choroby podczas przyjmowania rytuksymabu w celu utrzymania remisji, warunkowo zaleca się przejście z rytuksymabu na cyklofosamid zamiast otrzymywania dodatkowego rytuksymabu do ponownej indukcji remisji, (Poziom dowodów: bardzo niski). <p>Leczenie choroby odpornej</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z ciężkim GPA/MPA opornym na leczenie z rytuksymabem lub cyklofosamidą do indukcji remisji, warunkowo polecamy zmianę leczenia na inną terapię zamiast łączenia dwóch terapii, (Poziom dowodów: bardzo niski); • w przypadku pacjentów z GPA/MPA opornym na leczenie indukujące remisję, warunkowo zalecamy dodanie IVIG do obecnej terapii, (Poziom dowodów: niski do umiarkowany); <p>Leczenie zmian zatok przynosowych, dróg oddechowych i guzków</p> <p><u>Zalecenia:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z GPA w remisji, którzy mają ubytki przegrody nosowej i/lub nosa, zapadnięcie się mostku, warunkowo zalecamy operację rekonstrukcyjną, jeśli pacjent tego sobie życzy, (Poziom dowodów: niski); • pacjentom z GPA i aktywnym stanem zapalnym podgłówni i/lub wewnątrzskrzelowych tkanek ze zwężeniem, warunkowo zalecamy leczenie terapią immunosupresyjną nad rozszerzeniem chirurgicznym z samym wstrzyknięciem GKS do zmiany chorobowej, (Poziom dowodów: niski); • pacjentom z GPA i guzkami (np. guz rzekomy oczodołu lub guz ślinianek przyusznych, mózgu lub płuc), warunkowo zalecamy leczenie immunosupresyjne nad chirurgicznym usunięciem zmiany guzkowej z terapią immunosupresyjną, (Poziom dowodów: bardzo niski do niski). <p>Inne przypadki</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z GPA/MPA warunkowo odradzamy dawkowanie terapii immunosupresyjnej opartej wyłącznie na wynikach miana ANCA, (Poziom dowodów: bardzo niski); • w przypadku pacjentów z GPA, którzy otrzymują rytuksymab lub cyklofosfamid, warunkowo zalecamy profilaktykę, aby zapobiec zapaleniu płuc wywołanemu przez Pneumocystis jirovecii, (Poziom dowodów: niski); • pacjentom z GPA/MPA w remisji i z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5, warunkowo rekomendujemy ocenę do przeszczepu nerki, (Poziom dowodów: niski); • pacjentom z aktywnym GPA/MPA, którzy nie mogą otrzymywać innych terapii immunomodulujących, warunkowo zalecamy podawanie IVIG, (Poziom dowodów: niski). <p><u>Legenda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silne zalecenie jest zwykle poparte dowodami o umiarkowanej lub wysokiej jakości (np. randomizowanymi badaniami kontrolowanymi). Aby uzyskać silną rekomendację, zalecany sposób działania dotyczyłoby wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Tylko niewielka część klinicystów/pacjentów nie chciałaby zastosować się do tego zalecenia. W rzadkich przypadkach silną rekomendację można oprzeć na dowodach o bardzo niskiej lub niskiej jakości (interwencja zostanie uznana za łagodną, tanią, nieszkodliwą dla zdrowia). Interwencja może być silnie odradzana, jeśli istnieje duża pewność, że prowadzi do większej szkody niż korzyści. • Zalecenie warunkowe jest zwykle wspierane przez dowody o niższej jakości lub ścisłą równowagę pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi skutki. W przypadku rekomendacji warunkowej zalecany sposób działania miałby zastosowanie do większości pacjentów. Zalecenia warunkowe zawsze uzasadniają wspólne podejście do podejmowania decyzji. Określone są pewne warunki, pod którymi można rozważyć alternatywę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2022	<p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozytywny wynik biopsji silnie przemawia za rozpoznaniem zapalenia naczyń i zalecamy wykonanie biopsji jako pomocy w ustaleniu nowego rozpoznania AAV oraz w dalszej ocenie pacjentów z podejrzeniem nawracającego zapalenia naczyń. (Poziom dowodów: 3b, Siła rekomendacji: C, Finalna ocena: 90%, Poziom porozumienia: 8,7±1,9) • W przypadku pacjentów z objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi nasuwającymi podejrzenie rozpoznania AAV zalecamy badanie w kierunku zarówno PR3-ANCA, jak i MPO-ANCA przy użyciu wysokiej jakości testu specyficznego dla antygeny jako podstawowej metody testowania. (Poziom dowodów: 1a, Siła rekomendacji: A, Finalna ocena: 100%, Poziom porozumienia: 10,0±0) • W celu wywołania remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA lub MPA z chorobą zagrażającą narządom lub zagrażającą życiu zalecamy leczenie glikokortykosteroidami w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.* Rytuksymab jest preferowany w chorobie nawracającej.† (Poziom dowodów: 1a* 2b†, Siła rekomendacji: A*, B†, Finalna ocena: 100%, Poziom porozumienia: 9,6±0,8) • W celu wywołania remisji niezagrażającej narządom lub niezagrażającej życiu GPA lub MPA zaleca się leczenie skojarzone glikokortykosteroidami i rytuksymabem. Metotreksat lub mykofenolan mofetylu można rozważyć jako alternatywę dla rytuksymabu. (Poziom dowodów: 1b, Siła rekomendacji: B, Finalna ocena: 90%, Poziom porozumienia: 9,2±0,8) • W ramach schematów indukcji remisji w GPA lub MPA zaleca się leczenie glikokortykosteroidami doustnymi w dawce początkowej 50-75 mg ekwiwalentu prednizolonu/dobę, w zależności od masy ciała. Zalecamy stopniową redukcję glikokortykosteroidów i osiągnięcie dawki równoważnej 5 mg prednizolonu dziennie przez 4-5 miesięcy. (Poziom dowodów: 1b, Siła rekomendacji: A, Finalna ocena: 100%, Poziom porozumienia: 9,4±0,8) • <u>Awakopan w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem można rozważyć w celu wywołania remisji w GPA lub MPA jako część strategii znacznego zmniejszenia ekspozycji na glikokortykosteroidy.</u> (Poziom dowodów: 1b, Siła rekomendacji: B, Finalna ocena: 100%, Poziom porozumienia: 9,0±0,9) • Wymianę osocza można rozważyć jako część terapii w celu wywołania remisji w GPA lub MPA u osób ze stężeniem kreatyniny w surowicy >300 μmol/l z powodu czynnego kłębuszkowego zapalenia nerek*. (Poziom dowodów: 1a*, Siła rekomendacji: B*, Finalna ocena: 95%*, Poziom porozumienia: 8,0±1,7)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rutynowe stosowanie wymiany osocza w leczeniu krwotoku pęcherzykowego w GPA i MPA nie jest zalecane.† (Poziom dowodów: 1b†, Siła rekomendacji: B†, Finalna ocena: 90%†, Poziom porozumienia: 8,8±1,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z GPA lub MPA z chorobą oporną na leczenie w celu wywołania remisji zalecamy dokładną ponowną ocenę stanu choroby i chorób współistniejących oraz rozważenie możliwości dodatkowego lub innego leczenia. Tych pacjentów należy leczyć w ścisłej współpracy z ośrodkiem specjalizującym się w zapaleniu naczyń lub skierować do niego. (Poziom dowodów: 5, Siła rekomendacji: D, Finalna ocena: 100%†, Poziom porozumienia: 9,9±0,5) W celu podtrzymania remisji GPA i MPA, po indukcji remisji rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zalecamy leczenie rytuksymabem. Jako alternatywę można rozważyć azatioprynę lub metotreksat. (Poziom dowodów: 1b, Siła rekomendacji: A, Finalna ocena: 100%, Poziom porozumienia: 9,3±1,0) Zalecamy kontynuację terapii podtrzymującej remisję GPA i MPA przez 24-48 miesięcy po indukcji remisji nowo ujawnionej choroby.* Dłuższy czas leczenia należy rozważyć u pacjentów z nawrotem lub ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, ale należy zrównoważyć w stosunku do preferencji pacjenta i ryzyka związanego z kontynuacją immunosupresji.† (Poziom dowodów: 1a* 4†, Siła rekomendacji: B*, D†, Finalna ocena: 100%, Poziom porozumienia: 9,1±1,4) <p>Legenda: Poziom dowodów określono dla różnych części każdej rekomendacji (oznaczonej różnymi znakami, takimi jak * lub †). Poziom porozumienia obliczano w skali od 0 do 10. Finalna ocena (% członków panelu ekspertów, którzy zgodzili się z rekomendacją). Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1A Z metaanalizy badań z randomizacją 1B Z co najmniej jednego kontrolowanego badania z randomizacją 2A Z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji 2B Z co najmniej jednego typu badań quasi-eksperymentalnych 3 Z badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne 4 Na podstawie raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów. <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A - dowody 1.kategorii B - dowody 2.kategorii lub ekstrapolowane zalecenia z 1. kategorii dowodów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • C - dowody 3. kategorii lub ekstrapolowane zalecenia z 1. lub 2. kategorii dowodów • D - dowody 4. kategorii lub ekstrapolowane zalecenie z 2. lub 3. kategorii dowodów
<p>Japan Research Committee of the Ministry of Health 2023*</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej Japońskiego Komitetu Badawczego zostały opublikowane w 2017 roku. W 2023 roku dokonano ich aktualizacji, tj. przeprowadzono przegląd systematycznych badań RCT (uwzględniony horyzont: 2015 - 2020 r.), dotyczących postępowania z pacjentami z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA).</p> <p>Poniżej przedstawiono podsumowanie wniosków ze zidentyfikowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W terapii indukującej remisję zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu w połączeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem obniżało ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z glikokortykosteroidem stosowanym w dawce standardowej. • <u>Zastosowanie awakopanu poprawiło podtrzymanie remisji po 12 miesiącach w porównaniu do glikokortykosteroidu stosowanego w dużej dawce.</u> • Zastosowanie plazmaferezy na etapie indukcji remisji nie przyczyniło się do zmniejszenia ryzyka zgonu, schyłkowej choroby nerek oraz nawrotu choroby. • Zastosowanie rytuksymabu na etapie podtrzymania remisji zmniejszało ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z azatiopryną. • Długoterminowe stosowanie rytuksymabu lub azatiopryny zmniejszało ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z krótkoterminowym stosowaniem rytuksymabu lub azatiopryny. <p>Wnioski na podstawie wyników pojedynczego badania RCT porównującego awakopan w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami stosowanymi w wysokich dawkach w terapii indukującej remisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Awakopan nie miał wpływu lub miał niewielki wpływ na remisję w 6 miesiącu leczenia [RR = 1,03 (0,90-1,18); wysoka jakość dowodu], lecz poprawił remisję w 12 miesiącu [RR = 1,20 (1,00 - 1,43); poziom dowodów - wysoki]. • Awakopan w niewielkim stopniu lub wcale nie różnił się pod względem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych [RR = 0,93 (0,73-1,19); poziom dowodów - wysoki]. • Awakopan w niewielkim stopniu lub wcale nie różnił się także pod względem ryzyka zgonu w 6 miesiącu i poważnego zakażenia w 12 miesiącu [RR = 0,49 (0,09-2,66) i RR = 0,87 (0,51-1,48), odpowiednio; siła dowodu - umiarkowana] w porównaniu z glikokortykosteroidami w dużej dawce. • Awakopan poprawił szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>, GFR) w 12 miesiącu (mediana: 3,2ml/min/1,73m²; 95% CI 2,95-3,45; poziom dowodów - wysoki). • Dodatkowo awakopan zmniejszał ryzyko nawrotu choroby w 12 miesiącu [RR = 0,48 (0,28-0,84); poziom dowodów - wysoki]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i poprawiał wskaźnik jakości życia QoL - wynik EQ-5D (ang. <i>quality of life, QoL</i>) [MD = 5,9 (5,58-6,22); poziom dowodów - wysoki].</p> <p><u>Awakopan może służyć jako skuteczna alternatywa dla stosowanych w wysokich dawkach glikokortykosteroidów w terapii indukującej remisję w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.</u></p> <p>Brak informacji na temat siły rekomendacji. Poziom dowodów oceniono z wykorzystaniem metodologii GRADE, w ramach której ocenianych jest 5 czynników, które mogą przyczynić się do obniżenia ostatecznej oceny: ryzyko błędu systematycznego, niespójność, bezpośredniość, brak precyzji, błąd publikacji. Poziom dowodów dla każdego wyniku oceniano w następujący sposób: wysoki, umiarkowany, niski i bardzo niski.</p>
KDIGO 2024	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zapalenia naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA z zajęciem nerek. Poniżej podsumowano rekomendacje (z podaniem poziomu rekomendacji) oraz zalecenia praktyczne wymienione w wytycznych KDIGO.</p> <p><u>Diagnoza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku obrazu klinicznego zgodnego z zapaleniem małych naczyń w połączeniu z pozytywnym wynikiem badań serologicznych mieloperoksydazy (MPO) lub proteinazy 3 (PR3)-ANCA, oczekiwanie na wynik biopsji nerki (którą należy wykonać w tym przypadku), nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego. • Pacjenci z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (AAV) powinni być leczeni w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu AAV. <p><u>Faza indukcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy stosowanie glikokortykosteroidów w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem jako leczenie początkowe nowo zdiagnozowanego AAV (Poziom rekomendacji: 1B). • U pacjentów ze znacznie zmniejszonym lub szybko zmniejszającym się współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) (kreatynina w surowicy >4 mg/dl), istnieją ograniczone dane na poparcie stosowania rytuksymabu i glikokortykosteroidów. W przypadku tej grupy pacjentów można rozważyć zarówno cyklofosamid jak i rytuksymab stosowane w połączeniu z glikokortykosteroidami. • U pacjentów, którzy są dializowani i u których nie występują żadne pozanerkowe objawy choroby, należy rozważyć przerwanie leczenia immunosupresyjnego po 3 miesiącach leczenia. • <u>Awakopan może być stosowany jako alternatywa dla glikokortykosteroidów. Największe korzyści ze stosowania awakopanu mogą odnieść pacjenci z podwyższonym ryzykiem toksyczności glikokortykosteroidów. Pacjenci z niższym GFR mogą odnieść korzyść z większej regeneracji GFR.</u> • Plazmaferezę należy rozważyć u pacjentów z poziomem kreatyniny >3,4 mg/dl (>300 mmol/l), u pacjentów dializowanych lub z szybko rosnącym poziomem kreatyniny oraz u pacjentów z rozlanym krwotokiem pęcherzykowym z hipoksemią. • W przypadku pacjentów z zapalenia naczyń związanym z ANCA i przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej, do leczenia należy dodać plazmaferezę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Faza podtrzymania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Po indukcji remisji zalecamy leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub azatiopryną + glikokortykosteroidy w małych dawkach (Poziom rekomendacji: 1C). • U większości pacjentów po indukcji rytuksymabem należy zastosować podtrzymującą terapię immunosupresyjną. • Optymalny czas trwania fazy podtrzymania wynosi od 18 miesięcy do 4 lat. • Rozważając wycofanie leczenia podtrzymującego, należy wziąć pod uwagę ryzyko nawrotu choroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowej interwencji w przypadku objawów nawrotu. • U pacjentów nietolerujących azatiopryny należy rozważyć terapię mykofenolanem mofetylu lub metotreksatem jako alternatywę dla azatiopryny w leczeniu podtrzymującym. Metotreksatu nie należy stosować u pacjentów z GFR <60 ml/min na 1,73 m². <p><u>Nawrót choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymywanie się dodatniego wyniku ANCA, wzrost poziomu ANCA lub zmiana wyniku ANCA z negatywnego na wynik dodatni może być przydatna w prognozowaniu nawrotu choroby i należy te dane wziąć pod uwagę podczas podejmowania decyzji dotyczących leczenia. • Pacjentów z nawrotem choroby (zagrożającym życiu lub narządom) należy poddać ponownej indukcji, najlepiej z wykorzystaniem rytuksymabu. <p><u>Sytuacje szczególne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba oporna na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chorobę oporną na leczenie można leczyć poprzez zwiększenie dawki glikokortykosteroidów (dożylnie lub doustnie), dodanie rytuksymabu, jeśli wcześniej stosowano indukcję cyklofosfamidem lub odwrotnie. Można rozważyć wymianę osocza. ○ W przypadku rozlanego krwawienia pęcherzykowego z hipoksemią można rozważyć dodatnie wymiany osocza do terapii cyklofosfamidem lub rytuksymabem w połączeniu z glikokortykosteroidami. • Przeszczep: <ul style="list-style-type: none"> ○ Opóźnij przeszczep do czasu uzyskania przez pacjentów całkowitej remisji klinicznej trwającej ≥ 6 miesięcy. Obecność ANCA nie powinna opóźniać wykonania przeszczepu. <p><u>Legenda:</u></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom 1 - rekomendujemy, większość chorych powinna otrzymać zalecany sposób postępowania; • Poziom 2 - sugerujemy, decyzja o zasadności leczenia powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego chorego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Stopień: <ul style="list-style-type: none"> • A - wysoki: mamy pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski szacunkowemu efektowi. • B - umiarkowany: prawdziwy efekt będzie prawdopodobnie bliski szacunkowi, ale istnieje możliwość, że będzie zasadniczo inny. • C - niski: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacunkowego efektu. • D - bardzo niski: oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdziwego efektu.

* Opracowano na podstawie publikacji Watanabe 2023 oraz informacji przedstawionych w dokumencie TLI dla awakopanu [TLI awakopan].

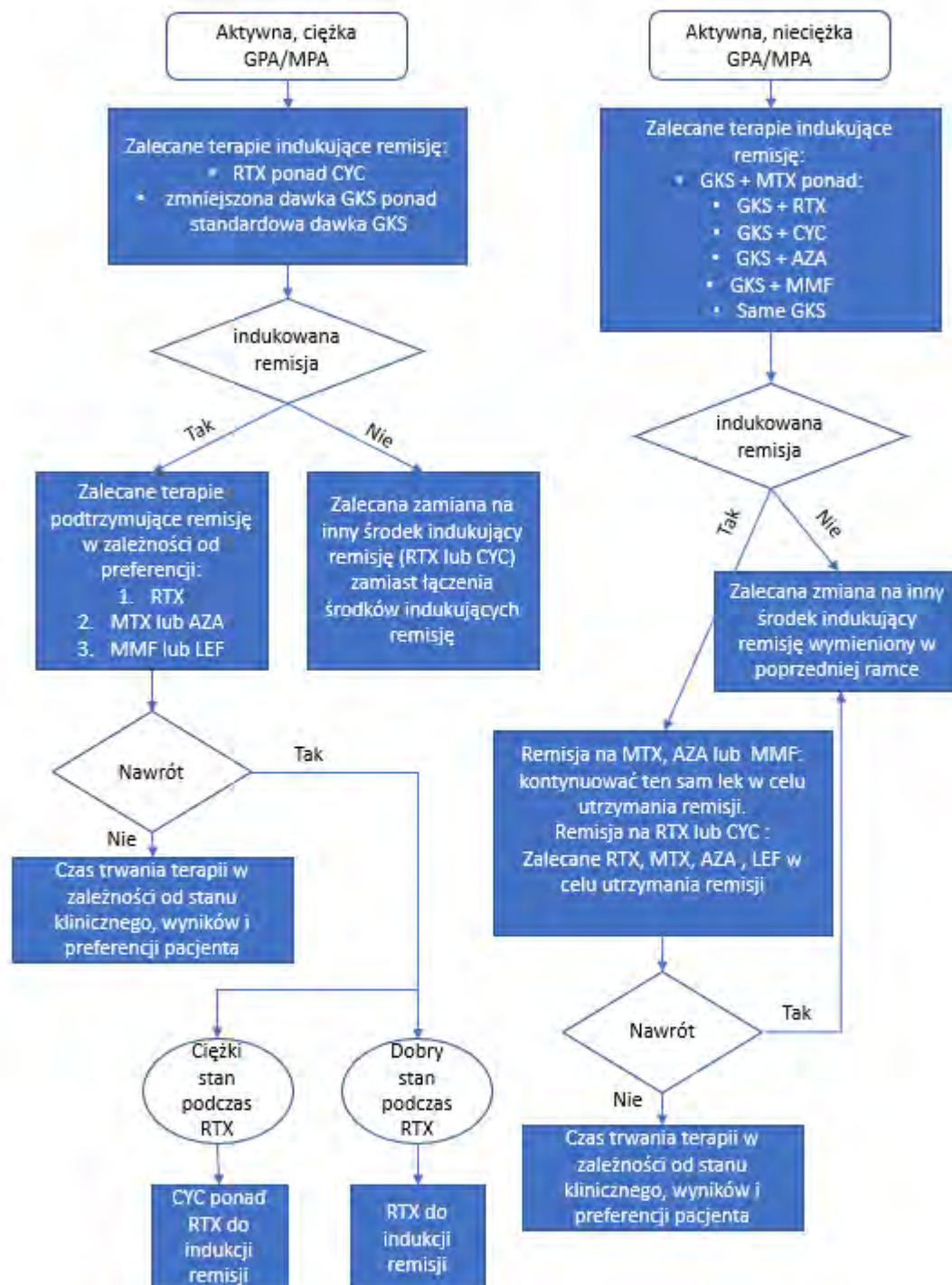
AAV - zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. *ANCA-associated vasculitis*); GPA - ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*); MPA - mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*); ANCA - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*); GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*).

Wytyczne *American College of Rheumatology* (2021) nie obejmowały rozważenia awakopanu, ponieważ wytyczne uwzględniają terapie zatwierdzone przez FDA do stosowania w dowolnym wskazaniu w czasie ostatniego przeszukiwania literatury. Terapie zatwierdzone przez FDA po tej dacie zostaną uwzględnione w przyszłych aktualizacjach niniejszych wytycznych. Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń przedstawione są na Rys. 3.

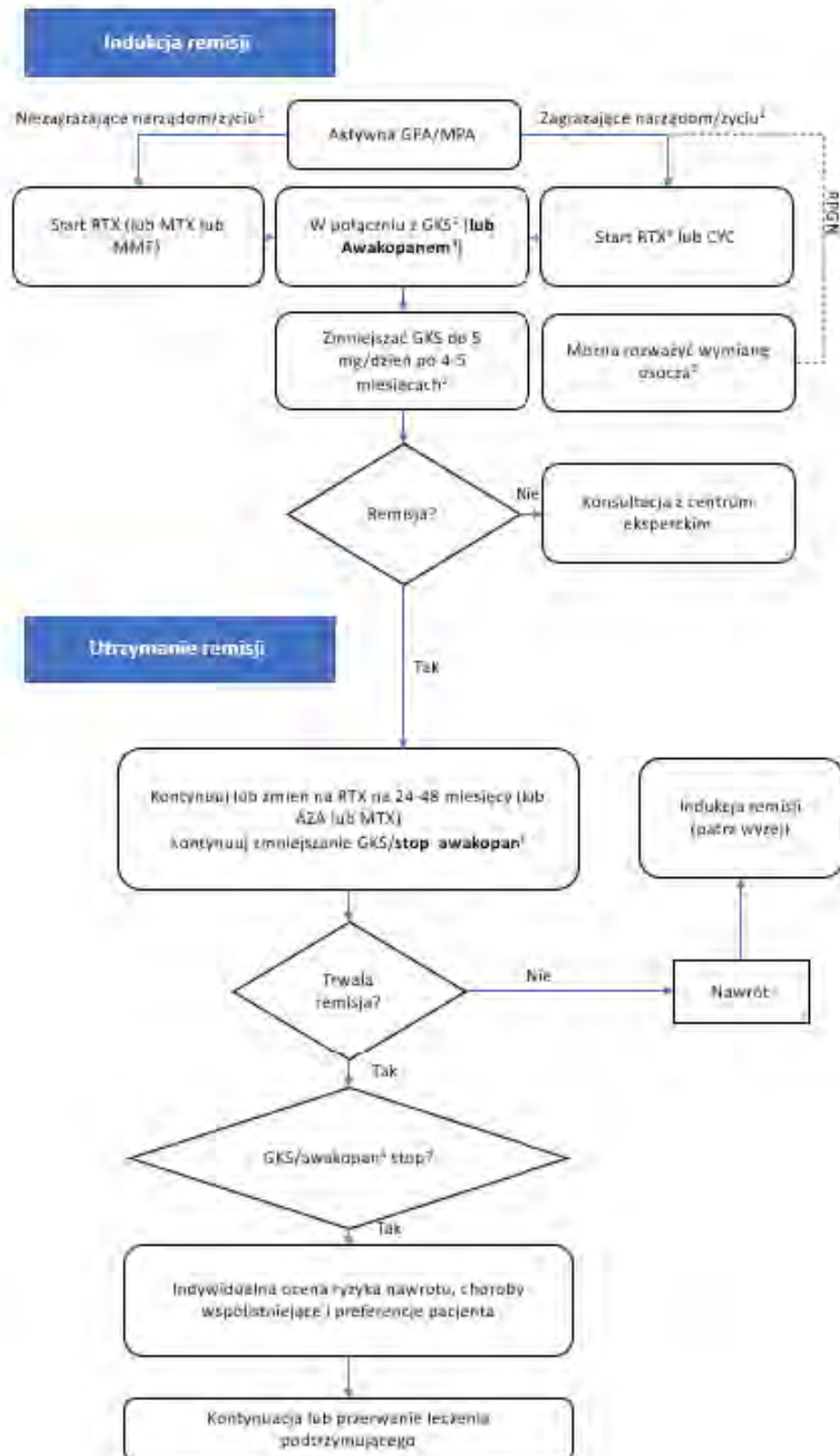
Wytyczne EULAR obejmują awakopan w połączeniu z RTX lub CYC w celu wywołania remisji w GPA lub MPA w ramach strategii znacznego zmniejszenia ekspozycji na GKS. Jednak awakopan powinien zostać odstawiony po okresie leczenia 6-12 miesięcy, ponieważ brak jest danych dotyczących stosowania awakopanu dłużej niż 1 rok. Dodatkowo w wytycznych wyszczególnione jest stosowanie RTX w połączeniu z GKS lub awakopanem zamiast CYC w połączeniu z GKS lub awakopanem u pacjentów z nawrotem choroby i pacjentów (mężczyźni i kobiety) w wieku rozrodczym lub wcześniej narażonych na CYC w indywidualnej dawce skumulowanej uważanej za związaną ze zwiększonym ryzykiem powikłań. Algorytm leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przedstawiono na Rys. 4.

W aktualizacji wytycznych Japońskiego Komitetu Badawczego, wskazano, że awakopan może służyć jako skuteczna alternatywa dla stosowanych w wysokich dawkach glikokortykosteroidów w terapii indukującej remisję w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem. Natomiast w wytycznych KDIGO 2024 (wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z chorobami nerek), również zaznaczono, że awakopan może być stosowany jako alternatywa dla glikokortykosteroidów, a jako grupę pacjentów uzyskujących największe korzyści z leczenia awakopanem wymieniono: pacjentów z podwyższonym ryzykiem toksyczności glikokortykosteroidów oraz pacjentów z niższym GFR.

Rys. 3. Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń według *American College of Rheumatology* (2021).



Rys. 4. Algorytm leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).



Legenda do Rys.5

- Linie przerywane wskazują działania dodatkowe, które należy rozważyć.
 - Dawki GC podano jako ekwiwalent prednizolonu.
1. W tabeli 2 w wytycznych EULAR.
 2. Tabela 4 i zalecenie nr. 5 w wytycznych EULAR.
 3. W ramach strategii znacznego ograniczenia narażenia na GKS.
 4. Preferuj RTX zamiast CYC u pacjentów z nawrotem choroby i pacjentów (mężczyźni i kobiety) w wieku rozrodczym lub wcześniej narażonych na CYC w indywidualnej dawce skumulowanej uważanej za związaną ze zwiększonym ryzykiem powikłań.
 5. U wybranych pacjentów z kreatyniną w surowicy $>300 \mu\text{mol/l}$ z powodu czynnego kłębuszkowego zapalenia nerek można rozważyć wymianę osocza, biorąc pod uwagę indywidualne ryzyko schyłkowej niewydolności nerek i preferencje pacjenta.
 6. Odstaw awakopan po okresie leczenia 6–12 miesięcy; nie ma danych dotyczących stosowania awakopanu dłużej niż 1 rok, dlatego nie można zalecić dłuższego stosowania.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zarejestrowane wskazanie to:

- Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem. Wnioskowane warunki refundacji dotyczą refundacji w ramach programu lekowego. W aneksie 1 załączono treść wnioskowanego programu lekowego.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Tavneos® w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń do obrotu została wydana 11.01.2022.

Tavneos® w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 07.10.2021.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Tavneos®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 5. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Tavneos].

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tavneos 10 mg, (180 kapsułek twardych, 30 kapsułek twardych)
Kod ATC	L04AJ05
Substancja czynna	Awakopan
Wnioskowane wskazanie	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Awakopan jest selektywnym antagonistą ludzkiego receptora dopełniacza 5a (C5aR1 lub CD88) i konkurencyjnie hamuje interakcję między C5aR1 i anafilatoksyną C5a. Swoista i selektywna blokada C5aR1 przez awakopan redukuje prozapalne działanie C5a, co obejmuje aktywację, migrację i przyleganie neutrofilów do miejsc występowania zapalenia małych naczyń krwionośnych, retrakcję komórek śródbłonna naczyńniowego i przepuszczalność.

Źródło: ChPL Tavneos

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 6. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11 stycznia 2022 r. European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tavneos [®] , w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.
Status leku sierocego	19.11.2014 Tavneos [®] otrzymał od Komisji Europejskiej status leku sierocego w leczeniu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń [EMA 2014]. 06.02.2014 Tavneos [®] otrzymał od U.S. Food and Drug Administration (FDA) oznaczenie leku sierocego do leczenia zapalenia naczyń związanego z ANCA [FDA 2014].
Warunki dopuszczenia do obrotu	standardowe

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Tavneos[®], w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA, ang. *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA, ang. *microscopic polyangiitis*).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia GPA lub MPA.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Tavneos (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.

Produkt leczniczy Tavneos należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem zgodnie z następującym schematem leczenia:

- rytuksymab w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub
- cyklofosfamid dożylnie lub doustnie przez 13 lub 14 tygodni, a następnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu doustnie, oraz
- glikokortykosteroidy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Pominięcie przyjęcia dawki leku

W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, chyba że do pory przyjęcia następnej zaplanowanej dawki zostały mniej niż trzy godziny. Jeśli zostały mniej niż trzy godziny, pominiętej dawki nie należy przyjmować.

Kontrolowanie dawki

Leczenie należy ponownie ocenić klinicznie i tymczasowo przerwać, jeśli:

- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) jest ponad 3 razy wyższa od górnej granicy normy (GGN).

Leczenie należy tymczasowo przerwać, jeśli:

- ALT lub AST jest $> 5 \times$ GGN;
- u pacjenta rozwinie się leukopenia (liczba białych krwinek $< 2 \times 10^9/l$) lub neutropenia (liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$) lub limfopenia (liczba limfocytów $< 0,2 \times 10^9/l$);
- u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie (tj. wymagające hospitalizacji lub przedłużonej hospitalizacji).

Leczenie można wznowić:

- po normalizacji wartości i na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Jeśli leczenie zostanie wznowione, należy ściśle monitorować aktywność transaminaz wątrobowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej.

Zaprzestanie leczenia na stałe należy rozważyć w następujących przypadkach:

- ALT lub AST $> 8 \times$ GGN;
- ALT lub AST $> 5 \times$ GGN dłużej niż przez 2 tygodnie;
- ALT lub AST $> 3 \times$ GGN i bilirubina całkowita $> 2 \times$ GGN lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $> 1,5$;
- ALT lub AST $> 3 \times$ GGN z objawami w postaci zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i (lub) eozynofilii ($> 5\%$);
- wykazano związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem awakopanu a zaburzeniem czynności wątroby.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Awakopan nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i dlatego nie jest zalecany do stosowania w tych populacjach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki ze względu na czynność nerek.

Awakopan nie był badany u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA, ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 15 ml/min/1,73 m², którzy są dializowani, wymagają dializy bądź wymiany osocza.

Ciężka choroba objawiająca się krwawieniem pęcherzykowym

Nie badano stosowania awakopanu u pacjentów z ciężką chorobą objawiającą się krwawieniem pęcherzykowym.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awakopanu u młodzieży (od 12. do 17. roku życia). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awakopanu u dzieci poniżej 12. roku życia. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki twarde należy przyjmować podczas posiłku i połykać je w całości, popijając wodą. Nie wolno ich kruszyć, żuć ani otwierać.

Pacjenci leczeni awakopaniem powinni unikać grejpfrutów i soku grejpfrutowego.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, **kod ATC:** Tymczasowy ATC L04AA59

Awakopan jest selektywnym antagonistą ludzkiego receptora dopełniacza 5a (C5aR1 lub CD88) i konkurencyjnie hamuje interakcję między C5aR1 i anafilatoksyną C5a.

Swoista i selektywna blokada C5aR1 przez awakopan redukuje prozapalne działanie C5a, co obejmuje aktywację, migrację i przyleganie neutrofilii do miejsc występowania zapalenia małych naczyń krwionośnych, retrakcję komórek śródbłonka naczyniowego i przepuszczalność.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Makrogol glicerolu hydroksystearynian, makrogol (4000), żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), polisorbat 80).

3.1.6 Przedawkowanie

Awakopan badano u zdrowych osób przy maksymalnej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg (podawanej jako 100 mg dwa razy na dobę) przez 7 dni bez zaobserwowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W przypadku przedawkowania zaleca się obserwację

pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego i podtrzymującego.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (23,5%), ból głowy (20,5%), spadek liczby krwinek białych (18,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,5%), biegunka (15,1%), wymioty (15,1%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (15,1%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności wątroby (5,4%) oraz zapalenie płuc (4,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w kluczowym badaniu fazy III dotyczącym zapalenia naczyń związanego z ANCA u pacjentów leczonych awakopanem wymieniono w Tab. 7. według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane uszeregowano w ramach każdej częstości w kolejności od najpoważniejszych.

Tab. 7. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Zapalenie płuc Zapalenie błony śluzowej nosa Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok przynosowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zapalenie tkanki łącznej Półpasiec Grypa Kandydoza jamy ustnej Opryszczka wargowa Zapalenie ucha środkowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty	Ból w nadbrzuszu	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższone wyniki testów wątrobowych*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Obrzęk naczynioruchowy
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby białych krwinek**	Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	

* Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia bilirubiny całkowitej we krwi, zaburzenia czynności wątroby, wzrost aktywności transferazy gamma-glutamylowej, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost aktywności aminotransferaz.

** W tym leukopenia

Opis wybranych działań niepożądanych

Podwyższone wyniki testów wątrobowych

W kluczowym badaniu fazy III, w którym dawki podano 330 pacjentom, u 13,3% pacjentów z grupy leczonej awakopaniem oraz u 11,6% pacjentów z grupy leczonej prednizonem wystąpiło działanie niepożądane w postaci podwyższonego wyniku testów wątrobowych. W grupie otrzymującej awakopan podwyższone wyniki testów wątrobowych odnotowano w badaniu fazy III i obejmowały one: zapalenie wątroby (1,2%), cholestatyczne zapalenie wątroby (0,6%), przy czym jeden pacjent zgłosił zarówno zapalenie wątroby, jak i cholestatyczne zapalenie wątroby jako rozpoznanie, uszkodzenie komórek wątroby (0,6%) u jednego pacjenta z rozpoznaniem bezobjawowego zapalenia wątroby, cytolizy i cholestazy bez towarzyszącej żółtaczką i bez niewydolności wątrobowokomórkowej.

W kluczowym badaniu fazy III zdarzenia niepożądane w postaci zaburzeń wątroby występowały częściej u pacjentów leczonych schematem opartym na skojarzeniu z cyklofosfamidem, a następnie z azatiopryną (10,2%) w porównaniu do leczonych schematem opartym na skojarzeniu z rytuksymabem (3,7%).

Podawanie badanego produktu leczniczego zostało wstrzymane lub odstawione na stałe z powodu wzrostu wyników testów wątrobowych u 5,4% pacjentów z grupy leczonej awakopaniem oraz u 3,0% pacjentów z grupy leczonej prednizonem. Ciężkie działania niepożądane w postaci podwyższonych wyników testów wątrobowych zgłaszano u 5,4% pacjentów w grupie leczonej awakopaniem oraz u 3,7% pacjentów w grupie leczonej prednizonem. Wszystkie poważne zdarzenia wątrobowe ustąpiły po odstawieniu awakopanu i (lub) innych potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych, w tym trimetoprimu oraz sulfametoksazolu.

Neutropenia

W kluczowym badaniu fazy III neutropenię zgłoszono u 4 pacjentów (2,4%) w każdej grupie leczenia.

Odnotowano pojedynczy przypadek agranulocytozy w grupie leczonej prednizonem oraz w grupie leczonej awakopaniem.

U pacjenta z grupy leczonej awakopaniem stwierdzono centralną neutropenię w biopsji szpiku kostnego, która ustąpiła samoistnie bez dodatkowego leczenia.

Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej

W kluczowym badaniu fazy III u 6 (3,6%) pacjentów w grupie leczonej awakopaniem oraz u 1 (0,6%) pacjenta w grupie leczonej prednizonem wystąpiły działania niepożądane w postaci wzrostu aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK).

Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy

W kluczowym badaniu fazy III u 2 (1,2%) pacjentów z grupy leczonej awakopaniem wystąpiło działanie niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego. Jeden pacjent był hospitalizowany z powodu tego zdarzenia. Stosowanie awakopanu zostało wstrzymane, a oba zdarzenia ustąpiły bez następstw. U jednego pacjenta stosowanie awakopanu zostało wznowione, a obrzęk naczynioruchowy nie wystąpił ponownie.

Zaburzenia żołądka i jelit

W kluczowym badaniu fazy III działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądka i jelit obserwowano u 74,6% pacjentów leczonych awakopaniem podawanym w schemacie opartym na skojarzeniu z cyklofosfamidem, a następnie z azatiopryną w porównaniu do 53,3% uczestników leczonych w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem.

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia GPA lub MPA.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki twarde należy przyjmować podczas posiłku i połykać je w całości, popijając wodą. Nie wolno ich kruszyć, żuć ani otwierać. Pacjenci leczeni awakopaniem powinni unikać grejpfrutów i soku grejpfrutowego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie preparat Tavneos® nie jest refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach wykazu B w bezpłatnym programie lekowym.

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, Tavneos® kwalifikuje się do poziomu refundacji poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Tab. 8. Ceny Tavneos® (bez RSS).

Kategoria	Tavneos®, 30 kaps.	Tavneos®, 180 kaps.
Cena zbytu netto [PLN]	██████████	██████████
Urzędowa cena zbytu [PLN]	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto [PLN]	██████████	██████████
Cena detaliczna [PLN]	n.d.	n.d.
Wysokość limitu finansowania [PLN]	██████████	██████████
Odpłatność (%)	██████████	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	████	████
Koszt NFZ [PLN]	██████████	██████████

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN - Polski Złoty

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie instrumentu dzielenia ryzyka. Poniższa propozycja instrumentu jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka ██████████

██████████

██████████

██████████

Oszacowania uwzględniające RSS przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9 Koszt preparatu Tavneos® (z RSS).

Kategoria	Tavneos®, 30 kaps.	Tavneos®, 180 kaps.
Cena zbytu netto [PLN]	██████████	██████████
Urzędowa cena zbytu [PLN]	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto [PLN]	██████████	██████████
Cena detaliczna [PLN]	n.d.	n.d.
Wysokość limitu finansowania [PLN]	██████████	██████████
Odpłatność (%)	██████████	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	████	████
Koszt NFZ [PLN]	██████████	██████████

Kategoria	Tavneos [®] , 30 kaps.	Tavneos [®] , 180 kaps.
-----------	---------------------------------	----------------------------------

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN - Polski Złoty

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 10. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 10. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Opakowanie 180 kapsulek: ██████████ Opakowanie 30 kapsulek: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	B. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa w ramach wykazu B w bezpłatnym programie lekowym.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK, ██████████ ██████████ ██████████

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla awakopanu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku Tavneos[®] ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia w ramach programu lekowego.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do Tavneos[®] - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do Tavneos[®], pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W Analizie klinicznej [Analiza Kliniczna Tavneos] wykazano, że stosowanie awakopanu w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego standardowego postępowania - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania awakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Nie odnaleziono również żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania awakopanu bez względu na wskazanie. W Tab. 11. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Awakopan stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. W dokumencie podkreślono, że ze względu na poważne skutki uboczne związane z obecnymi terapiami (w tym glikokortykosteroidami) pacjenci z wnioskowanym wskazaniem stanowią grupę osób z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną. Istnieje zapotrzebowanie na bezpieczniejsze, wygodne środki terapeutyczne, które są w stanie szybko opanować aktywność choroby i które mogą bezpiecznie utrzymywać remisję [TLI awakopan].

Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2015 i 105/2015 z dnia 30 lipca 2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 62/2015 z dnia 31 lipca 2015 r.</p>	<p>Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Dostępne badanie wysokiej jakości (RAVE - 5/5 pkt) oraz dostępne badania jednoramienne (Calich 2014; Miloslavsky 2014, Keogh 2006, Stasi 2006) wskazują na skuteczność kliniczną zastosowania RTX + GSK u pacjentów z aktywną postacią ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8), jednocześnie jednak brak jest danych na podstawie</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w leczeniu aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń na proponowanych warunkach. Uzasadnienie stanowiska: Przedstawione dowody naukowe mogą stanowić potwierdzenie, że wnioskowana technologia medyczna stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu cyklofosfamidem. Niemniej wskazać należy, że obserwowane różnice istotne</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		których można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie RTX+GKS w populacji chorych z przeciwwskazaniami do CYC. W badaniu RAVE istotnie statystycznie więcej pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii przyjmujących RTX+GSK w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CYC+GSK było w całkowitej remisji choroby po 6 i 12 miesiącach.	statystycznie dotyczą efektów zdrowotnych ocenianych w krótkim okresie obserwacji (6- i 12-miesięczne obserwacje). Natomiast nie ma różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych ocenianych w 18-miesięcznej obserwacji. Co oznacza, że po tym czasie konieczne jest rozważenie zastosowanie dalszego leczenia niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał wcześniej rytuksymab, czy cyklofosfamid. Wytyczne wskazują, że nawrót zdarza się najczęściej około roku od zaprzestania stosowania leczenia podtrzymującego, zatem zastosowanie rytuksymabu zamiast cyklofosfamidu może nie zmieniać postępowania terapeutycznego.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 62/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.	Układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego	Stanowisko: Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny). Uzasadnienie stanowiska: Brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność hydroksychlorochiny w ocenianych wskazaniach. Stanowisko to popiera konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii.	Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychloroquine). Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego. Brak jest opublikowanych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla awakopanu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 2024.03.04):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nih.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/>

Zidentyfikowano 10 rekomendacji z których większość była pozytywnych (8 pozytywnych vs 2 negatywne).

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla awakopanu.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Pozytywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	Standardowa opieka w przypadku ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń zwykle rozpoczyna się od cyklofosfamidu lub rytuksymabu, a następnie zwykle stosuje się leczenie podtrzymujące z azatiopryną lub rytuksymabem. W trakcie leczenia stosuje się również kortykosteroidy. Awakopan (Tavneos®) to opcja do stosowania wraz ze standardową opieką. Dowody z badania klinicznego pokazują, że awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu ze standardową opieką jest bardziej skuteczny w zapobieganiu progresji choroby niż sama standardowa opieka. Ponadto stosowanie awakopanu (Tavneos®) ze standardową opieką skutkuje mniejszą toksycznością względem kortykosteroidów. ICER mieści się w zakresie, który NICE uważa za opłacalny w zakresie wykorzystania zasobów NHS. Komitet wskazał, że awakopan w skojarzeniu z leczeniem standardowym jest bardziej opłacalny w porównaniu z samą standardową opieką.
GMMG 2022	Pozytywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	Rekomendacja wydana w oparciu o wyniki NICE.
SMC 2023	Pozytywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu	W badaniu III fazy awakopan wykazał równoważność z prednizonem w zakresie uzyskania remisji w 26. tygodniu leczenia i był lepszy od prednizonu pod

Organizacja, rok	Rekomendacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	względem uzyskania trwałej remisji w 52. tygodniu leczenia.
AWMSG 2022	Pozytywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie oceny NICE.
NCPE 2023	Negatywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	Po ocenie wniosków złożonych przez wnioskodawcę, NCPE nie rekomenduje refundacji awakopanu (Tavneos®). Awakopan mógłby uzyskać pozytywną rekomendację w przypadku poprawy opłacalności w stosunku do istniejących metod leczenia.
HAS 2022/2023	Pozytywna	Leczenie dorosłych pacjentów z ziarniniakowym zapaleniem naczyń (GPA) lub z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) z ryzykiem dekompensacji związanej z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów lub zidentyfikowanymi jako o wysokim ryzyku rozwoju powikłań po wysokich dawkach glikokortykosteroidów.	Pozwolenie na wczesny dostęp. Wskazanie, o którym mowa we wniosku, ma na celu leczenie poważnych, rzadkich i powodujących niepełnosprawność chorób oraz mogących zagrażać życiu pacjenta i powodować znaczne szkody. Nie ma odpowiedniego leczenia. Klinicznie istotne komparatory dla awakopanu (Tavneos®), a mianowicie glikokortykosteroidy w dużych dawkach nie są uważane za odpowiednie leczenie pacjentów dorosłych z formalnym przeciwwskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów. Rzeczywiście, ekspozycja tych pacjentów otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów wydaje się być nieodpowiednia pod względem toksyczności. Awakopan (Tavneos®) jest alternatywą terapeutyczną pozwalającą na ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów, a jego domniemana skuteczność nie jest gorsza. 09.03.2023, przedłużano pozwolenie wcześniejszy dostęp do awakopanu dla wyżej wymienionej grupy pacjentów.
HAS 2023	Pozytywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	Korzyści kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenia naczyń, takie jak ziarniniakowość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń, mogą zagrażać życiu i powodować trwałe uszkodzenie narządów. • Tavneos® (awakopan) jest produktem leczniczym o działaniu leczniczym. • Stosunek skuteczności do działań niepożądanych preparatu Tavneos® (awakopan) jest znaczny. • Obecnie dostępne konwencjonalne metody leczenia to kortykosteroidy w połączeniu ze środkami immunosupresyjnymi lub immunomodulatorami.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> Tavneos® (awakopan), to pierwszy selektywny antagonistą ludzkiego receptora dopełniacza 5a (C5aR1) - nowa opcja leczenia dorosłych pacjentów z ciężką i czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA). <p>Korzyści dla zdrowia publicznego</p> <p>Rozważając:</p> <ul style="list-style-type: none"> niską częstość występowania analizowanych chorób; częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną; częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę z wykazaniem dodatkowym wpływem na zachorowalność pomimo braku wykazanego wpływu na śmiertelność i jakość życia <p>Jest mało prawdopodobne, aby preparat Tavneos® (awakopan) przyniósł korzyści dla zdrowia publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie powyżej wymienione elementy, Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania preparatu Tavneos® (awakopan) mają istotne znaczenie we wskazaniu dopuszczenia do obrotu.</p> <p>Komitet wyraża zgodę na wpisanie preparatu Tavneos® (awakopan) na listę produktów leczniczych kwalifikujących się do refundacji w ramach ubezpieczenia społecznego oraz na listę produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania wspólnotowego.</p>
Zorginstituut neder land 2023	Pozytywna warunkowa	Ciężka, czynna ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA).	Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca Ministrowi Zdrowia, refundację awakopanu (Tavneos®), pod warunkiem obniżenia ceny i sporządzenia umowy dotyczącej leku sierocznego.
IQWiG 2022/G-BA 2022	Pozytywna	Awakopan (Tavneos®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.	IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę opiniowania. Na podstawie wyników badania ADVOCATE, wykazano, że istnieje istotna statystycznie przewaga dla awakopanu + leczenia standardowego w zakresie uzyskania stałej remisji względem samego leczenia standardowego. W przypadku punktu końcowego dotyczącego remisji w 26. tygodniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi ramionami leczenia.
CADTH 2023	Negatywna	Awakopan (Tavneos®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym obejmującym glikokortykosteroidy.	Jedno badanie kliniczne wykazało, że Tavneos® stosowany w skojarzeniu z terapią podstawową był tak samo dobry jak doustny prednizon w zakresie złagodzenia objawów choroby w 26. tygodniu i był lepszy niż doustny prednizon pod względem utrzymywania poprawy objawów w 52. tygodniu. Nie było jednak jasne, czy Tavneos® oferował znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z innymi metodami leczenia stosowanymi w leczeniu ziarniniakowości, głównie dlatego, że w analizowanym badaniu rytuksymab nie był stosowany jako leczenie podtrzymujące, jak to jest obecnie zalecane przez wytyczne kanadyjskie.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
			Nie było wystarczających dowodów, aby stwierdzić, że preparat Tavneos® zaspokajał potrzeby pacjentów w zakresie ograniczenia lub eliminacji stosowania glikokortykosteroidów i ich działań niepożądanych, a także poprawy jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; NHS - *National Health Service*; GMMWG - *Greater Manchester Medicines Management Group*; SMC - *Scottish Medicines Consortium*; AWMMSG - *All Wales Medicines Strategy Group*; NCPE - *National Centre for Pharmacoeconomics*; HAS - *Haute Autorité de Santé*; IQWiG - *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; G-BA - *Geneinsamer Bundesausschuss*; CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 2023].

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w treści programu lekowego B.75:

- w ramach leczenia indukującego remisje stosuje się następujące substancje:
 - cyklofosamid;
 - rytuksymab.
- w ramach leczenia podtrzymującego remisje stosuje się następujące substancje:
 - rytuksymab;
 - azatiopryna;
 - metotreksat;
 - leflunomid;
 - mykofenolan mofetylu.

Wszystkie powyżej wymienione substancje stosowane są w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, rytuksymab posiada rejestracje we wnioskowanym wskazaniu [ChPL MabThera]. Rytuksymab refundowany jest w ramach wnioskowanego wskazania w programie lekowym B. 75. - refundacja zarówno w GPA i MPA.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, cyklofosamid refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z informacjami przedstawionym w ChPL, cyklofosamid posiada rejestrację w następującym wskazaniu: ziarniniak Wegenera, tj. ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) - wnioskowane wskazanie [ChPL Endoxan]. Ponadto w zakresie refundowanych wskazań pozarejestacyjnych produktu Endoxan® wymieniono choroby autoimmunizacyjne, więc cyklofosamid jest również refundowany w leczeniu mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, azotiopryna nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu [ChPL Azathioprine VIS]. Przy czym zgodnie z danymi przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ w zakresie refundowanych wskazań pozarejestacyjnych produktów zawierających azotioprynę, wymieniono choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, więc azotiopryna w Polsce jest refundowany w GPA i MPA.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, metotreksat nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu [ChPL Namaxir]. Przy czym zgodnie z danymi przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ w zakresie refundowanych wskazań pozarejestacyjnych produktów zawierających metotreksat, wymieniono choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, więc metotreksat w Polsce jest refundowany w GPA i MPA.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, leflunomid nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu [ChPL Leflunomid Bluefish]. Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, nie jest on również refundowany w ramach wnioskowanego wskazania (leflunomid refundowany jest w Polsce w ramach dwóch następujących wskazań: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu). Ponadto zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, nie został on wymieniony w zakresie aktualnie stosowanych technologii medycznych [TLI awakopan].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, mykofenolan mofetylu nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu [ChPL Mycofit]. Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, nie jest on również refundowany w ramach wnioskowanego wskazania (mykofenolan mofetylu refundowany jest w Polsce w ramach następujących wskazań: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku; 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; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego). W przypadku chorób autoimmunizacyjnych, mykofenolan mofetylu refundowany jest jedynie w przypadku pacjentów z niedoborami odporności. Ponadto zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, stosowany jest on jedynie przez 1% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem [TLI awakopan].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w zakresie glikokortykosteroidów, we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest prednizon i prednizolon. Prednizon nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ, preparat Encorton® (jedyne preparaty zawierające prednizon refundowane w Polsce), w zakresie wskazań pozarejestacyjnych jest refundowany w chorobach autoimmunizacyjnych - w przypadkach innych niż określone w ChPL. W przypadku prednizolonu, preparat Predasol® posiada rejestrację we wnioskowanym wskazaniu (ziarniniakowość Wegenera) [ChPL Predasol]`.

W Tab. 7 podsumowano substancje stosowane we wnioskowanym wskazaniu, z zaznaczeniem substancji aktualnie w Polsce refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 13. Substancje stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

Substancja	Rejestracja we wnioskowanym wskazaniu	Refundacja we wnioskowanym wskazaniu
Faza indukcji (substancje wymienione poniżej stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami)		
Cyklofosamid	+ (rejestracja w GPA)	+ (refundacja w MPA w ramach wskazań pozarejestacyjnych)
Rytuksymab	+	+
Faza podtrzymania (substancje wymienione poniżej stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami)		
Rytuksymab	-	+
Azatiopryna	-	+ (refundacja w ramach wskazań pozarejestacyjnych)
Metotreksat	-	+ (refundacja w ramach wskazań pozarejestacyjnych)
Leflunomid	-	-
Mykofenolan mofetylu	-	-
Glikokortykosteroidy		
Prednizon	-	+ (refundacja w ramach wskazań pozarejestacyjnych)
Prednizolon	+	+

GPA - ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*); MPA - mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*);

Podsumowując zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, technologią opcjonalną dla awkopanu stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem jest standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), aktualnie refundowane w Polsce – patrz podsumowanie w Tab. 14.

* Drugi preparat zawierający prednizolon refundowany w Polsce, tj. Encortolon®, nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, jak również w zakresie wskazań pozarejestacyjnych nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
<p>Standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA):</p> <p>Faza indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab lub cyklofosamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon); <p>Faza podtrzymania:</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon). 	<p>Substancje wymienione jako standardowe leczenie indukujące remisje lub leczenie stosowane w fazie podtrzymania, wymienione w treści programu lekowego B.75. Ponadto wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, więc stanowią aktualnie stosowaną praktykę medyczną.</p>

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 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 technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi* [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. na 1 października 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu są następujące substancje:

- rytuksymab - refundacja w ramach programu lekowego B.75 w grupie limitowej 1035.0, z poziomem odpłatności: bezpłatny;
- cyklofosamid - refundacja w ramach wykazu aptecznego w grupie limitowej 117.1, z poziomem odpłatności: ryczałt;
- azatiopryna - refundacja w ramach wykazu aptecznego w grupie limitowej 140.0, z poziomem odpłatności: ryczałt;
- metotreksat - refundacja w ramach wykazu aptecznego w grupie limitowej 120.2, z poziomem odpłatności: ryczałt;
- prednizon - refundacja w ramach wykazu aptecznego w grupie limitowej 82.5, z poziomem odpłatności: ryczałt;
- prednizolon - refundacja w ramach wykazu aptecznego w grupie limitowej 82.4, z poziomem odpłatności: ryczałt.

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

W aneksie 3 zestawiono sposób i poziom finansowania powyżej wymienionych substancji [Obwieszczenie MZ].

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Rytuksymab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rytuksymabu. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę rytuksymabu, będącego jednym z komparatorów uwzględnionych w analizie [ChPL MabThera].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów - rytuksymab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 fiol.po 10 ml Kod EAN: 05909990418817
Kod ATC	L01X C02
Substancja czynna	Rytuksymab
Wskazanie	Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> , GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i> , MPA).
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy). W przypadku pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. <i>pneumocystis jiroveci pneumonia</i> , PCP) w czasie stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, według potrzeby.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B.

	<p>Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złuszcany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p>
--	---

Źródło: ChPL MabThera

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- Chłoniaki nieziarnicze (NHL)
 - Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.
 - Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.
 - Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.
 - Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).
- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)
 - Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.
- Reumatoidalne zapalenie stawów
 - Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces

- zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).
- Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.
- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń
 - Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA).

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na 30 minut przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

W przypadku chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń przez 1-3 dni przed pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera). Następnie w czasie stosowania produktu MabThera i po zakończeniu leczenia powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Dawkowanie

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu.

Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń wynosi 375 mg/m² powierzchni

ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

W przypadku pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. *pneumocystis jiroveci pneumonia*, PCP) w czasie stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, według potrzeby.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat).

Metoda podania

Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Wszystkie wskazania

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01X C02.

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli

obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowego zapalenia naczyń

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne, ciężkie zakażenia.
- Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.
- Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji *New York Heart Association*) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Badań klinicznych u ludzi dotyczące dawek większych od zatwierdzonej dawki produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m²). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu MabThera. Trzy przypadki nie były zgłaszane jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Doświadczenie dotyczące ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń

W badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń 99 pacjentów poddano terapii produktem MabThera (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane działania leku (ADR) wymienione w tabeli 3 stanowią wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej produkt MabThera.

Tab. 16. Działania niepożądane występujące u \geq 5% pacjentów otrzymujących produkt MabThera, z większą częstością niż w przypadku cyklofosfamid, w głównym badaniu klinicznym po upływie 6 miesięcy badania.

Zdarzenie niepożądane	Rytuksymab (N = 99)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Małopłytkowość	7%
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	18%
Niestrawność	6%
Zaparcie	5%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Obrzęk obwodowy	16%
Zaburzenia układu immunologicznego	
Zespół uwolnienia cytokin	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie układu moczowego	7%
Zapalenie oskrzeli	5%
Półpasiec	5%
Zapalenie nosa i gardła	5%
Badania diagnostyczne	
Obniżone stężenie hemoglobiny	6%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperkaliemia	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Przykurcze mięśniowe	18%
Bóle stawów	15%
Ból pleców	10%
Oslabienie mięśni	5%
Bóle mięśniowo-szkieletowe	5%
Ból kończyn	5%
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	10%
Drżenia	10%
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenna	14%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	12%
Duszność	11%
Krwawienie z nosa	11%
Nieżyt nosa	6%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Trądzik	7%
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie	12%
Zaczerwienienie	5%

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR) w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) definiowano jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji badania bezpieczeństwa w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Produkt MabThera podawano 99 pacjentom, a u 12% z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem.

Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia. Produkt MabThera był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

Zakażenia

U 99 pacjentów otrzymujących produkt MabThera całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95% CI 197-285) w pierwszorzędownym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, płuca i zakażenia układu moczowego. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej produkt MabThera było zapalenie płuc, występujące z częstością 4%.

Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95% CI 149-470) w pierwszorzędownym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95% CI 3-15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4%) i migotanie przedsionków (3%).

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej lekoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych

ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i(lub) chemioterapia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących produkt MabThera po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących produkt MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po upływie 6 miesięcy od początku randomizowanego, wieloośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepą próbą, w grupie otrzymującej produkt MabThera odpowiednio u 27%, 58% i 51% pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25%, 50% i 46% w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnej częstości zakażeń ani częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z obniżonym mianem IgA, IgG lub IgM.

Neutropenia

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepą próbą, dotyczącym stosowania produktu MabThera u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń u 24% pacjentów w grupie otrzymującej produkt MabThera (pojedynczy cykl) i 23% pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt MabThera. Wpływ wielokrotnych cykli leczenia produktem MabThera na rozwój neutropenii u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń nie był badany w badaniach klinicznych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.2 Cyklofosamid

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklofosamid. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 17 podsumowano charakterystykę cyklofosamid, będącego jednym z komparatorów uwzględnionych w analizie [ChPL Endoxan].

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów - cyklofosamid.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Endoxan, 50mg, tabletki drażowane, kod EAN: 05909990240814 Opakowanie: 50 tabletek
Kod ATC	L 01 AA 01
Substancja czynna	Cyklofosamid jednowodny
Wskazanie	Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> , GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i> , MPA).
Dawkowanie	Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosamid powinien być podawany rano.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację

	łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.
--	--

Źródło: ChPL Endoxan

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

Chłoniaki złośliwe

Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.

Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera.

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa.

4.3.2.2 Dawkowania i sposób podania

Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu.

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być

konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.

W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na zastosowaną dawkę produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.

Cyklofosfamid i jego metabolity podlegają dializie, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zapewnienie stałych odstępów pomiędzy podawaniem cyklofosfamidu i dializą.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, podczas monitorowania działań toksycznych i dostosowania dawki należy uwzględnić częstsze w tej populacji zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów oraz jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa terapeutyczna w kodzie ATC: L 01 AA 01

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.

Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

Ciąża

Istnieją jedynie bardzo ograniczone dane na temat stosowania cyklofosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Po zastosowaniu cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży odnotowano wiele wad wrodzonych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję i działanie teratogenne po podaniu cyklofosfamidu. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmu działania substancji aktywnej, stosowanie cyklofosfamidu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, nie jest zalecane.

W każdym indywidualnym przypadku konieczne będzie rozważenie korzyści wynikających z leczenia względem możliwego ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Cyklofosfamid przenika do mleka matki i może powodować neutropenię, trombocytopenię, małe stężenie hemoglobiny i biegunkę u dzieci. W trakcie stosowania cyklofosfamidu nie jest wskazane karmienie piersią.

Płodność

Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci. Stosowanie cyklofosfamidu może spowodować przejściowy lub trwały brak miesiączki u kobiet i oligospermię lub azospermię u chłopców w okresie dojrzewania płciowego. Mężczyźni leczeni cyklofosfamidem, przed rozpoczęciem leczenia są informowani o możliwości zabezpieczenia i przechowania we właściwym stanie spermy powstałej przed rozpoczęciem leczenia. Najważniejsze informacje, które dotyczą płodności u mężczyzn i u kobiet.

4.3.2.5 Przedawkowanie

- Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takich jak mielosupresja, działanie toksyczne na układ moczowy, kardiotoxycywność (w tym niewydolność serca), choroba wenoobkluzyjna wątroby oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

- Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia działań toksycznych, zwłaszcza dla krwi i układu krwiotwórczego.
- Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamid.
- Cyklofosfamid i jego metabolity ulegają dializie. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę.
- W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne ze sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.
- Profilaktyka zapalenia pęcherza poprzez zastosowanie mesny może być pomocna w celu uniknięcia lub ograniczenia działań toksycznych na układ moczowy po przedawkowaniu cyklofosfamid.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 - <1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu cyklofosfamid do obrotu).

Podstawowy układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia	Zapalenie płuc Sepsa		Wstrząs septyczny	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				Nowotwory wtórne Nowotwór pęcherza Zmiany mielodysplastyczne Nowotwór dróg moczowych Ostra białaczka	Zespół rozpadu guza	Chłoniak Mięsak Rak nerki Rak miedniczki nerkowej Rak tarczycy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Leukopenia Neutropenia	Gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia Niedokrwistość		Zespół hemolityczno-mocznicowy Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	Agranulocytoza Limfopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego	Immunosupresja		Reakcje rzekomoanafilaktyczne Reakcje nadwrażliwości		Wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia owulacji Zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych	Nieodwracalne zaburzenia owulacji	SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)	Zmniejszone stężenie glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Anoreksja	Odwodnienie	Zatrzymanie płynów Hiponatremia	Zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)
Zaburzenia psychiczne					Stan splątania	
Zaburzenia układu nerwowego				Zawroty głowy	Drgawki Parestezja Zaburzenia smaku Encefalopatia Wątrobowa	Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii Mielopatia Utrata czucia Osłabienie czucia

Podstawowy układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
						Drżenie mięśniowe Zaburzenia węchu (parosmia) Encefalopatia Neuropatia obwodowa Polineuropatia Nerwobóle
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie	Zaburzenia wzroku Zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością	Wzmoczone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika						Głuchota Szum w uszach
Zaburzenia serca			Kardiomiopatia Niewydolność serca Tachykardia	Niemiarowość komorowa Niemiarowość nadkomorowa	Migotanie przedsionków Migotanie komór Dusznicza bolesna Zawał serca Zatrzymanie serca Zapalenie mięśnia sercowego Zapalenie osterdzia	Częstoskurcz komorowy Wstrząs kardiogeny Wysięk z osterdzia Krwawienie do mięśnia sercowego Niewydolność lewej komory Rzadkoskurcz Palpitacje Wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe				Krwawienie	Choroba zakrzepowozatorowa Zmiany w ciśnieniu krwi	Zatorowość płucna Zakrzepica żylna Zapalenie naczyń Ischemia obwodowa Zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Skurcz oskrzeli Duszność Kaszel Zapalenie płuc śródmiąższowe Zapalenie płuc Przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc Toksyczny obrzęk płuc Wysięk opłucnowy Niewydolność oddechowa Ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS) Niespecyficzne zaburzenia płuc Niedotlenienie narządów i tkanek Nadciśnienie płucne	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty			Biegunka Zapalenie jamy ustnej Zaparcie Ból brzucha	Puchlina brzuszna Owrozdzenie Krwotoczne zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki	Uczucie dyskomfortu w brzuchu Zapalenie ślinianek przyusznych Krwotoki z żołądka i jelit Zapalenie okrężnicy Zapalenie jelit Zapalenie kątnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby Zapalenie wątroby	Zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylnokluzyjna wątroby lub zakrzepowozarostowa choroba naczyń żylnych wątroby) Powiększenie wątroby	Cholestatyczne zapalenie wątroby Hepatolityczność z niewydolnością wątroby Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Podstawowy układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
					Żółtaczką Uczynienie wirusa zapalenia wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Lysienie		Lysina	Wysypka Zapalenie skóry Stan zapalny skóry	Zespół Stevensa-Johnsona Martwica naskórka Ciężka reakcja skórna Odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp Świąd zapalny Rumień w miejscu nasświetlania	Polekowe zapalenie skóry wywołane wcześniejszym nasświetlaniem Rumień wielopostaciowy Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Pokrzywka Rumień Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rozpad mięśni prątkowanych Kurcz	Skleroderma Skurcze mięśni Bóle mięśni Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie pęcherza Krwinkomocz	Krwotoczne zapalenie pęcherza Krew w moczu			Krwawienie z cewki moczowej Obrzęk ściany pęcherza moczowego Zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego Niewydolność nerek Zaburzona czynność nerek	Martwica kanałków nerkowych Zaburzenia czynności kanałków nerkowych Nefropatia toksyczna Krwotoczne zapalenie moczowodów Wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego Zwężenie pęcherza moczowego Nerkopochodna moczówka prosta Atypowe komórki nabłonka pęcherza moczowego Zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Poród przedwczesny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia spermatogenezy Zaburzenia owulacji Brak miesiączki	Trwale: Oligospermia Azospermia Brak miesiączki		Bezpłodność Skąpe miesiączki Zanik jąder
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						Śmiertć wewnątrzmaciczna Wady wrodzone płodu Opóźnienie wzrostu płodu Toksyczność dla płodu Działanie rakotwórcze u potomstwa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Dreszcze Stany astenii Zmęczenie Osłabienie Złe samopoczucie Zapalenie błony śluzowej		Ból w klatce piersiowej	Ból głowy Ból Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły Niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne			Zmiany w EKG Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. LVEF - <i>Left ventricular ejection fraction</i>)	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie:	Zwiększanie masy ciała Spadek ciśnienia krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny	Zmniejszone stężenie estrogenów we krwi Zwiększone stężenie gonadotropiny we krwi

Podstawowy układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
			Zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	AsPAT, ALAT, gamma-GT (Gammaglutamylotranspeptydaza) Fosfatazy alkalicznej Bilirubiny		

4.3.2.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.3 Azatiopryna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące azatiopryny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18 podsumowano charakterystykę azatiopryny, będącego jednym z komparatorów uwzględnionych w analizie [ChPL Azathioprine VIS].

Tab. 18. Charakterystyka komparatorów - azatiopryna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Azathioprine VIS, 50 mg, tabletki, kod EAN: 05909990232826 Opakowanie: 30 tabletek Azathioprine VIS, 50 mg, tabletki, kod EAN: 05909990232819 Opakowanie: 50 tabletek
Kod ATC	L 04 AX01
Substancja czynna	Azatiopryna
Wskazanie	Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. Preparat refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jako wskazanie pozarejestracyjne.
Dawkowanie	Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Mechanizm działania: <ul style="list-style-type: none"> • uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn; • ewentualne blokowanie grup -SH przez alkilację; • hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasileniu odpowiedzi immunologicznej;

	<ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. <p>Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia.</p>
--	--

Źródło: ChPL Azathioprine VIS

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).

W chorobach o podłożu autoimmunologicznym

Toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy:

- choroby te są odporne na kortykosteroidy,
- kortykosteroidy są przeciwwskazane lub,
- konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.

Do leczenia umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD, jak 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.

Po przeszczepieniu narządów

takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.

Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci

Dawkę dobową azatiopryny można podać jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i parametrów czynności szpiku

kostnego (bez niebezpiecznego obniżenia liczby krwinek białych i płytek). Należy pamiętać o różnicach indywidualnych i występowaniu nadwrażliwości u około 0,3% populacji.

W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc./dobę, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc./dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzuceniem przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywotnio, nawet jeśli wymagane dawki leku są małe.

Dawkowanie w innych wskazaniach

W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc.

Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azathioprine VIS. 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.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego lek trzeba podawać przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Szczególną ostrożność należy zachować w razie kojarzenia azatiopryny z lekami immunosupresyjnymi o innym mechanizmie działania, takimi jak steroidy, cyklosporyna czy globulina antytymocytowa (ATG).

Czasami, zwłaszcza po zastosowaniu większych dawek, u osób leczonych występują nudności, wymioty lub jadalowstręt. Objawy te można zmniejszyć przez podanie leku w podzielonych dawkach i po posiłku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg /kg mc./dobę) i kontrolę czynności układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego (zakażenia, wybroczyny o nieznanym przyczynie, krwawienia lub inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego) lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne - inne.

Kod ATC: L 04 AX01.

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym.

Mechanizm działania:

- uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn;
- ewentualne blokowanie grup -SH przez alkilację;
- hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej;
- uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Osoby nadwrażliwe na 6-merkaptopurynę mogą być również nadwrażliwe na azatioprynę.
- Ciąża i okres karmienia piersią.
- Leukopenia.
- Mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT).

4.3.3.5 Przedawkowanie

Na skutek przedawkowania dochodzi początkowo do zmniejszenia liczby leukocytów i płytek krwi. Dalszą konsekwencją może być silniejsze zahamowanie czynności szpiku i pancytopenia. Mogą równocześnie nasilić się objawy niepożądane, opisane powyżej, spowodowane supresyjnym działaniem na szpik.

Zależnie od sytuacji należy przerwać podawanie leku lub zmniejszyć dawkę.

W skrajnych przypadkach (znaczna małopłytkowość, agranulocytoza) należy zastosować objawowe leczenie hematologiczne.

Postępowanie

Brak jest swoistego antidotum dla azatiopryny. Można wykonać płukanie żołądka. Konieczna jest obserwacja pacjenta, w tym monitorowanie zaburzeń hematologicznych, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych szybko podjąć leczenie.

Azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do

<1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie można wyliczyć na podstawie posiadanych danych) w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Może wystąpić uszkodzenie szpiku: bardzo często leukopenia, często małopłytkowość, niezbyt często granulocytopenia i niedokrwistość. Bardzo rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.

U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) może dochodzić do zwiększonej mielosupresji.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Obserwowano rzadko zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Jest to problemem zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym często: gorączka, bóle mięśni i stawów; rzadko wysypka i wykwity skórne; niezbyt często: rumień guzowaty; z częstością nieznaną: złe samopoczucie, zawroty głowy, dreszcze, świąd skóry.

W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny lub zmniejszenie dawki do połowy powodowało ustąpienie objawów. W razie wystąpienia nadwrażliwości na azatioprynę należy rozważyć odstawienie leku.

Zaburzenia naczyniowe:

Często spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, bardzo rzadko zapalenie naczyń.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta. U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi bardzo rzadko opisywano łysienie. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadłowstręt, niezbyt często biegunkę. Po pierwszym podaniu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach.

U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, bardzo rzadko odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita.

U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, niezbyt często odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku.

Bardzo rzadko notowano zapalenie trzustki, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości.

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy):

U chorych długotrwanie leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.

Zaburzenia skóry lub tkanki podskórnej:

Rzadko: nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniak i inne), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy in situ.

Częstość nieznana: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.

4.3.3.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.4 Metotreksat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metotreksatu. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę metotreksatu, będącego jednym z komparatorów uwzględnionych w analizie [ChPL Trexan Neo].

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów - metotreksat.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trexan Neo, 2,5 mg, tabletki, kod EAN: 05909991303570. Opakowanie: 100 tabletek. Trexan Neo, 10 mg, tabletki, kod EAN: 06432100058607. Opakowanie: 100 tabletek.
--	---

Kod ATC	L04AX03
Substancja czynna	Metotreksat
Wskazanie	Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. Preparat refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jako wskazanie pozarejestacyjne.
Dawkowanie	Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. Lekarz przepisujący produkt powinien upewnić się, że pacjent lub jego opiekun będzie w stanie przestrzegać schematu dawkowania raz na tydzień.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metotreksat (kwas 4-amino-10-metylofoliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym syntetazę folilopoliglutaminanu prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego środka leczniczego w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację komórek złośliwych, nie powodując nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

Źródło: ChPL Trexan Neo

4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

- Działanie przeciwreumatyczne: czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych.
- Działanie przeciwłuszczycowe: ciężka, odporna na leczenie i zaburzająca funkcjonowanie tłuszczycy, która nie reaguje odpowiednio na inne sposoby leczenia, takie jak fototerapia, PUVA i retinoidy, a także ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych.
- Działanie cytostatyczne: leczenie podtrzymujące ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 3 lat i starszych).

4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

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

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Trexan Neo (metotreksat):

W leczeniu chorób reumatycznych, łuszczycy lub ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów produkt leczniczy Trexan Neo (metotreksat) należy przyjmować tylko raz na tydzień. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Trexan Neo (metotreksat) mogą spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym zgonu.

Lekarz przepisujący produkt powinien upewnić się, że pacjent lub jego opiekun będzie w stanie przestrzegać schematu dawkowania raz na tydzień.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że w leczeniu chorób reumatycznych, łuszczycy lub ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów metotreksat podawany jest tylko raz na tydzień.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptie dzień jego przyjmowania.

U pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy), eliminacja metotreksatu jest zmniejszona. W przypadku tych pacjentów konieczna jest uważna obserwacja w celu wykrycia objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki lub w niektórych przypadkach przerwanie podawania metotreksatu.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Standardowa dawka to 7,5 do 15 mg przyjmowanych raz w tygodniu. Dawkę można stopniowo dostosowywać w celu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie, jednak nie należy przekraczać całkowitej dawki 25 mg na tydzień. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Następnie należy ją zmniejszać do najniższej skutecznej, zazwyczaj osiągananej w ciągu 6 tygodni.

Łuszczyca

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5 do 5,0 mg w celu wykluczenia niespodziewanego działania toksycznego. Jeżeli po upływie tygodnia wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych będą w normie, można rozpocząć leczenie. Standardowa dawka to 7,5 do 15 mg przyjmowanych raz w tygodniu. W razie konieczności można zwiększyć całkowitą dawkę tygodniową do 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Następnie należy ją zmniejszyć do najniższej skutecznej, zgodnie z odpowiedzią na leczenie, co następuje w większości przypadków w okresie od 4 do 8 tygodni.

Pacjenta należy poinformować o wszystkich zagrożeniach związanych z terapią, a lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie objawów toksyczności wobec wątroby, przeprowadzając próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem metotreksatu, a następnie powtarzając je w trakcie trwania terapii. Celem leczenia powinno być zmniejszenie dawki produktu leczniczego do jak najniższego poziomu, przy zachowaniu możliwie długich przerw w stosowaniu leku. Stosowanie

metotreksatu umożliwia powrót do konwencjonalnej terapii miejscowej, do czego należy zachęcać.

Działanie cytostatyczne

Dawkowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej

Małe dawki metotreksatu stosowane są w leczeniu podtrzymującym ALL u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych w ramach złożonych protokołów w połączeniu z innymi lekami cytostatycznymi. Leczenie powinno być zgodne z zatwierdzonymi protokołami terapeutycznymi. Pojedyncza dawka mieści się w zakresie 20-40 mg/m² pc. i zazwyczaj podawana jest raz w tygodniu.

Jeśli metotreksat jest podawany w schemacie z lekami w chemioterapii, dawka powinna uwzględniać toksyczność pozostałych leków stosowanych w schemacie.

Dawki większe należy podawać pozajelitowo.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metotreksatu u dzieci i młodzieży. Leczenie powinno być zgodne z aktualnymi protokołami terapeutycznymi u dzieci.

Dawki są zwykle wyliczane na podstawie powierzchni ciała pacjenta; leczenie podtrzymujące jest leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji.

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować wyjątkową ostrożność stosując metotreksat u pacjentów w podeszłym wieku i rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na obniżoną czynność wątroby oraz nerek, jak również mniejsze zapasy kwasu foliowego związane z wiekiem.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy dostosować w następujący sposób:

Zalecenia dotyczące dawkowania

Tab. 20. Zalecenia dotyczące dawkowania metotreksatu w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	Nie należy stosować metotreksatu

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność bądź wykluczyć stosowanie metotreksatu u pacjentów z istotną chorobą wątroby, obecną lub w wywiadzie, zwłaszcza spowodowaną spożyciem alkoholu. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy)

W przypadku pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni, okres półtrwania metotreksatu może być wydłużony czterokrotnie, zatem konieczne może być zmniejszenie dawki, a u niektórych pacjentów przerwanie leczenia za pomocą metotreksatu.

Informacja specjalna

W przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego z doustnej na pozajelitową, może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na różną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi terapii.

4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki immunosupresyjne.

Kod ATC: L04AX03.

Metotreksat (kwas 4-amino-10-metylofoliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym syntetazę folilopoliglutaminanu prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego środka leczniczego w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na czynnie dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację komórek złośliwych, nie powodując nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

Folinian wapnia jest solą kwasu folinowego stosowaną do ochrony prawidłowych komórek przed działaniami toksycznymi metotreksatu. Folinian wapnia przedostaje się do komórek w swoistym mechanizmie transportowym, jest przekształcany w komórce do czynnych folianów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów DNA i RNA.

4.3.4.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Istotne zaburzenia czynności wątroby.

- Choroba alkoholowa.
- Istotne zaburzenia czynności nerek.
- Istniejące schorzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość.
- Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia bądź zespół niedoboru odporności.
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej oraz stwierdzona czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Karmienie piersią.
- Nie należy stosować żywych szczepionek podczas leczenia metotreksatem.

Dodatkowo we wskazaniach nieonkologicznych:

- Cięża.

4.3.4.5 Przedawkowanie

Objawy:

Toksyczność metotreksatu wpływa przede wszystkim na narządy krwiotwórcze oraz układ pokarmowy. Objawy obejmują leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenię, neutropenię, depresję szpiku kostnego, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenia w układzie pokarmowym oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów objawy przedawkowania nie były widoczne.

Istnieją zgłoszenia przypadków zgonów z powodu posocznicy, wstrząsu septycznego, niewydolności nerek oraz niedokrwistości aplastycznej.

Zgłoszono przypadki przedawkowania, w tym śmiertelnego, wskutek błędnego codziennego przyjmowania metotreksatu doustnie, zamiast stosowania raz w tygodniu. W tych przypadkach zwykle zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i ze strony przewodu pokarmowego.

Leczenie:

Folinian wapnia jest swoistym antidotum neutralizującym toksyczne działanie niepożądane metotreksatu.

W przypadku przypadkowego przedawkowania, pacjentowi należy w ciągu godziny podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia co najmniej równie dużą, jak otrzymana dawka metotreksatu.

Dla ustalenia odpowiedniej dawki folinianu wapnia i czasu trwania leczenia istotne znaczenie ma obserwacja zmian stężenia metotreksatu w surowicy.

Znaczne przedawkowanie wymaga nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Stwierdzono,

że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację metotreksatu. Uzyskano natomiast skuteczny klirens metotreksatu w badaniu, w którym zastosowano przerywaną hemodializę z użyciem dializatora wysokoprzepływowego.

4.3.4.6 Działania niepożądane

Na ogół częstość występowania i nasilenie reakcji niepożądanych zależą od wielkości dawki, częstości dawkowania, sposobu podawania i okresu wywierania przez lek wpływu na organizm.

W leczeniu przeciwnowotworowym dominującymi toksycznymi działaniami metotreksatu ograniczającymi wielkość dawki, są supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Nasilenie tych działań zależy od dawki, sposobu podawania i czasu stosowania metotreksatu. Zapalenie błon śluzowych pojawia się na ogół około 3 do 7 dni po zastosowaniu metotreksatu, a leukopenia i trombocytopenia kilka dni później. U pacjentów, u których mechanizmy eliminacji nie są zaburzone, supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych ustępują na ogół w ciągu 14 do 28 dni.

Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu zalicza się supresję szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płuca, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej występujących (bardzo częstych) działań niepożądanych metotreksatu zalicza się zaburzenia żołądka i jelit (np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, brak łaknienia) i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby [np. zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie stężenia bilirubiny i fosfatazy zasadowej]. Do innych często występujących (częstych) działań niepożądanych zalicza się leukopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, wysypkę, rumień i świąd.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależą od wielkości dawki oraz częstości podawania metotreksatu. Ponieważ jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet w przypadku podawania małych dawek, podstawowe znaczenie ma ścisłe monitorowanie pacjentów przez lekarza prowadzącego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych określono następująco: 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. 21. Działania niepożądane raportowane dla metroteksatu.

	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia	Zakażenia oportunistyczne	Pótpasiec Posocznica Reaktywacja nieczynnego, przewlekłego zapalenia	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Posocznica prowadząca do śmierci
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Chłoniak ¹			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia Małopłytkowość Niedokrwistość	Depresja szpiku kostnego Pancytopenia Agranulocytoza Zaburzenia hematopoezy	Niedokrwistość megaloblastyczna	Hipogammaglobulinemia Niedokrwistość aplastyczna Zaburzenia limfoproliferacyjne Neutropenia Powiększenie węzłów chłonnych	Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne Reakcje alergiczne Wstrząs anafilaktyczny		Zahamowanie czynności układu immunologicznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca			
Zaburzenia psychiczne			Depresja Dezorientacja	Wahania nastroju	Bezsenność	

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Zmęczenie Senność	Drgawki Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niedowład połowiczny Porażenie	Obrzęk mózgu Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie, wymioty). Podrażnienie Dyzartria Afazja Letarg Przemijające nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych Nietypowe odczucia w obrębie głowy Ból, osłabienie mięśni Parestezje/niedoczulica Zmiana smaku (metaliczny posmak)	Encefalopatia/ Leukoencefalopatia
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia	Zapalenie spojówek Niewyraźne widzenie Retinopatia	
Zaburzenia serca				Płyn w worku osierdziowym Zapalenie osierdzia Tamponada serca		
Zaburzenia naczyniowe			Krwawienia z nosa	Niedociśnienie tętnicze Zakrzepica z zatorami	Zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc (może być zakończone zgonem)	Włóknienie śródmiąższowe	Porażenie oddychania Duszność Zapalenie gardła Asthma oskrzelowa	Przewłektła, śródmiąższowa, obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Suchy kaszel Wysięk w opłucnej	Zapalenie pęcherzyków płucnych Krwawienie pęcherzykowe ²
Zaburzenia żołądka i jelit ³	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Nudności Wymioty Niestrawność Ból brzucha	Owrzodzenia jamy ustnej Biegunka	Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki Zapalenie dziąseł Zapalenie jelit Smoliste stolce	Toksyczne rozdęcie okrężnicy Krwawe wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny		Marskość wątroby	Hepatotoksyczność Ostre zapalenie wątroby	Reaktywacja przewłektłego zapalenia wątroby Niewydolność wątroby	

	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT, AspAT)		Wtórnicze zapalenie wątroby i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby Zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypki rumieniowate Wysypka Świąd Łysienie	Alergiczne zapalenie naczyń Opryszczkowate zmiany skórne Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórki Powiększenie guzków reumatycznych Nasilone zmiany pigmentacyjne skóry Zaburzenia gojenia się ran	Nasilone przebarwienia paznokci Nadwrażliwość na światło Trądzik Wybroczyny Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne uszkodzenie zmiany łuszczykowej Owrzodzenie skóry Oddzielenie się płytki paznokciowej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza Ból stawów Bóle mięśni	Złamanie kości przeciążeniowe		Martwica kości szczęki (wtórna do zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu Owrzodzenie pęcherza (może przebiegać z krwimoczem) Niewydolność nerek Nefropatia	Skąpomocz, Bezmocz Zaburzenia elektrolitowe	Dyzuria Azotemia Zapalenie pęcherza moczowego Krwimocz Białkomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Impotencja Zaburzenia miesiączkowania	Brak popędu płciowego Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników Przemijająca oligospermia, bezpłodność	

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					Wydzielina z pochwy Krwawienie z pochwy Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Dreszcze		Gorączka	Astenia Obrzęki
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						Zwiększone ryzyko reakcji toksycznych (martwica tkanek miękkich, martwica kości) w trakcie radioterapii Zmiany tłuszczycowe mogą ulec nasileniu podczas jednoczesnego narażenia na metotreksat i promieniowanie ultrafioletowe

1 Może być odwracalny.

2 Notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach.

3 Ciężkie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane często wymagają zmniejszenia dawkowania. Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i biegunka wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko wrzodziejącego zapalenia jelit i śmiertelnej perforacji jelit.

4.3.4.7 Kompetencje personelu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu ma istotne znaczenie. Umożliwia ciągłe monitorowanie bilansu korzyści względem ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego proszone są o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.5 Glikokortykosteroidy

4.3.5.1 Prednizon

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące prednizonu. W Tab. 22 podsumowano charakterystykę prednizonu, wchodzącego w skład leczenia standardowego pacjentów z wnioskowanym wskazaniem [ChPL Encorton].

Tab. 22. Charakterystyka komparatorów - prednizon.

Nazwa handlowa, postać i dawka –	Encorton, 1 mg, tabletki, kod EAN: 05909991289416. Opakowanie: 20 tabletek.
---	--

opakowanie – kod EAN	Encorton, 5 mg, tabletki, kod EAN: 05909990641185. Opakowanie: 20 tabletek. Encorton, 5 mg, tabletki, kod EAN: 05909990641192. Opakowanie: 100 tabletek. Encorton, 10 mg, tabletki, kod EAN: 05909990405312. Opakowanie: 20 tabletek. Encorton, 20 mg, tabletki, kod EAN: 05909990405411. Opakowanie: 20 tabletek.
Kod ATC	H02 AB 07
Substancja czynna	Prednizon
Wskazanie	Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. Preparat refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jako wskazanie pozarejestacyjne.
Dawkowanie	Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.
Droga podania	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

4.3.5.1.1 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, odporne 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 łojotokowe 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 naczyńówki i siatkówki;
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka;
- zapalenie nerwu wzrokowego;
- współczulne zapalenie naczyńówki;
- 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.

4.3.5.1.2 Dawkowanie i sposób podania

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.

4.3.5.1.3 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 metyloprednizonu 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.

4.3.5.1.4 Przeciwwskazania

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

4.3.5.1.5 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.

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

Tab. 23. Działania niepożądane raportowane dla prednizonu.

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 przełyku, zaburzenia trawienia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńoruchowy.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Nieznana	Twardzinowy przełom 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 przełomu 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.

Twardzinowy przełom nerkowy

Występowanie twardzinowego przełomu 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%).

Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych

Podawanie leku w czasie posiłku może zmniejszyć zaburzenia trawienia i podrażnienie przewodu pokarmowego. Skuteczność leków zobojętniających, w zapobieganiu owrzodzeniom, krwawieniom z przewodu pokarmowego czy perforacji jelit w związku z zażywaniem kortykosteroidów nie została potwierdzona.

W przypadku wystąpienia miopatii steroidowej, jeśli nie można odstawić glikokortykosteroidu, zastąpienie go innym lekiem może złagodzić objawy.

W związku z nasilaniem katabolizmu białek, podczas długotrwałego leczenia może być wskazana większa podaż białka w pokarmie.

Ryzyko osteoporozy związane z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów można zmniejszyć podając wapń i witaminę D lub stosując odpowiednie ćwiczenia fizyczne, jeśli stan pacjenta na to pozwala.

W razie wystąpienia psychozy lub depresji należy, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawkę lub odstawić lek. W razie potrzeby można stosować fenotiazynę lub związki litu. Przeciwwskazane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne ponieważ mogą nasilać zaburzenia psychiczne wywołane przez glikokortykosteroidy.

W celu zmniejszenia niektórych objawów zespołu odstawienia glikokortykosteroidów (bez zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza) można podać kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

4.3.5.1.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.5.2 Prednizolon

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące prednizolonu. W Tab. 24 podsumowano charakterystykę prednizolonu, wchodzącego w skład leczenia standardowego pacjentów z wnioskowanym wskazaniem [ChPL Predasol].

Tab. 24. Charakterystyka komparatorów - prednizolon.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Predasol, 20 mg, tabletki, kod EAN: 05909991356712. Opakowanie: 20 tabletek.
Kod ATC	H02AB06
Substancja czynna	Prednizolon
Wskazanie	Ziarniniakowatość Wegenera
Dawkowanie	Dawkowanie zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz od indywidualnej reakcji pacjenta. Na ogół stosuje się względnie duże dawki początkowe, które muszą być wyraźnie większe w ostrych i ciężkich postaciach choroby niż w przypadku chorób przewlekłych. W zależności od objawów klinicznych i odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkowanie można szybko zmniejszyć w indywidualny sposób do możliwie małej dawki podtrzymującej (zwykle między 5 a 15 mg prednizolonu na dobę). Szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, często wymagane jest długotrwałe leczenie małymi dawkami podtrzymującymi.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu immunologicznego. W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy prednizolon może zastąpić endogeny hydrokortyzon. Wpływa on wówczas w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i tłuszczów. Pod względem zależności działania od dawki, 5 mg prednizolonu odpowiada 20 mg hydrokortyzonu. Ze względu jednak na bardzo niewielkie działanie mineralokortykosteroidowe prednizolonu, w trakcie leczenia substytucyjnego u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy należy dodatkowo stosować mineralokortykosteroid.

Źródło: ChPL Predasol

4.3.5.2.1 Zarejestrowane wskazania

Predasol jest wskazany do leczenia chorób, które wymagają ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. Do tych chorób, w zależności od ich objawów i stopnia ciężkości, należą [schematy dawkowania (SD): od a do d]:

Predasol stosowany jest u dorosłych, dzieci w każdej grupie wiekowej oraz młodzieży.

Leczenie substytucyjne:

- niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowo- płciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon),
- stany stresowe po długotrwałym leczeniu kortykosteroidami.

Reumatologia:

- aktywna faza układowego zapalenia naczyń:
 - guzkowe zapalenie tętnic (SD: a, b, u pacjentów z dodatnim wynikiem testu serologicznego w kierunku zapalenia wątroby typu B należy ograniczyć czas trwania leczenia do dwóch tygodni),
 - olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, polimialgia reumatyczna (SD: c),
 - zapalenie tętnicy skroniowej (SD:a, w przypadku nagłej utraty wzroku początkowo dożylna terapia glikokortykosteroidami w pulsach, a następnie leczenie podtrzymujące z monitorowaniem OB),
 - ziarniniakowatość Wegenera: leczenie początkowe (SD: a-b) w skojarzeniu z metotreksatem (łagodne postacie nieobejmujące nerek) lub według schematu Fauci (ciężkie postacie obejmujące nerki i (lub) płuca), podtrzymywanie remisji: (SD: d, stopniowo zmniejszając dawki) w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi,
 - zespół Churga i Strauss: leczenie początkowe (SD: a-b) z manifestacją narządową i ciężkie postacie w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, podtrzymywanie remisji (SD: d),
- aktywne fazy układowych chorób reumatycznych (SD: a, b):
 - toczeń rumieniowaty układowy,
 - zapalenie wielomięśniowe, przewlekłe zanikowe zapalenie wielochrzęstkowe,
 - mieszana choroba tkanki łącznej,
- aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (SD: a do d) w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim zniszczeniem stawów (SD: a) i (lub) z objawami pozastawowymi (SD: b),
- inne postacie reumatoidalnego zapalenia stawów, które ze względu na nasilenie objawów wymagają podawania glikokortykosteroidów, a niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie mogą być stosowane:
 - zapalenie stawów kręgosłupa, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych (SD: b, c), łuszczycowe zapalenie stawów

- (SD: c, d), enteropatyczne zapalenie stawów ze znaczną aktywnością procesu zapalnego (SD: a),
 - reaktywne postacie zapalenia stawów (SD: c),
 - zapalenie stawów w przebiegu sarkoidozy (SD: b początkowo),
- zapalenie serca w przebiegu gorączki reumatycznej, ponad 2-3 miesiące w ciężkich przypadkach (SD: a)
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w ciężkiej postaci układowej (choroba Still) lub z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym (SD: a).

Pulmonologia:

- astma oskrzelowa (SD: c do a), jednocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela,
- zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (SD: b) - zalecany czas leczenia: do 10 dni,
- śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych (SD: b), zwłóknienie płuc (SD: b), zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP) (SD: b stopniowo zmniejszając dawki), w razie potrzeby w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc (SD: b stopniowo zmniejszając dawki), długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc) (SD: b),
- profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania u wcześniaków (SD: b, dwie dawki pojedyncze).

Choroby górnych dróg oddechowych:

- ciężkie postacie pyłkowicy i alergicznego nieżytu nosa po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami podawanymi donosowo (SD: c),
- nagłe zwężenie krtani i dróg oddechowych: obrzęk naczynioruchowy, podgłośniowe zapalenie krtani (pseudokrup) (SD: b do a).

Dermatologia:

Choroby skóry i błon śluzowych, które ze względu na stopień nasilenia i (lub) zajmowaną powierzchnię albo zajęcie narządów wewnętrznych nie mogą być odpowiednio leczone glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo (lub nie odpowiadają na takie leczenie). Należą do nich:

- choroby alergiczne, pseudoalergiczne i choroby alergiczne związane z zakażeniami: np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypka polekowa, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), ostra

uogólniona osutka krostkowa, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta), alergiczny wyprysk kontaktowy (SD: b do a),

- wyprysk: np. wyprysk atopowy, wyprysk kontaktowy, wyprysk bakteryjny (pieniążkowaty) (SD: b do a),
- choroby ziarniniakowe: np. sarkoidoza, ziarniniakowe zapalenie warg (skapoobjawowa postać zespołu Melkerssona-Rosenthala) (SD: b do a),
- dermatozy pęcherzowe: np. pęcherzyca zwykła, pemfigoid pęcherzowy, łagodny pemfigoid błon śluzowych, liniowa IgA dermatoza (SD: b do a),
- zapalenia naczyń: np. alergiczne zapalenie naczyń, guzkowe zapalenie tętnic (SD: b do a),
- choroby autoimmunologiczne: np. zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina układowa (faza stwardnieniowa), przewlekły toczeń rumieniowaty krążkowy i podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (SD: b do a),
- dermatozy ciążowe: np. opryszczka ciążowa, liszajec opryszczkowaty (SD: d do a),
- dermatozy rumieniowo-żółtaczające: np. łuszczycyca krostkowa, łupież czerwony mieszkowy, grupa przyłuszczyc (SD: c do a),
- erythrodermia, w tym przypadki zespołu Sézary'ego (SD: c do a),
- inne choroby: np. reakcja Jarischa-Herxheimera na penicylinę zastosowaną w leczeniu kity, naczyniak krwionośny jamisty z szybko postępującym wytrzeszczem, choroba Behçeta, piodermia zgorzelinowa, eozynofilowe zapalenie powięzi, liszaj czerwony rumieniowaty, dziedziczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka (SD: c do a).

Hematologia/onkologia:

- autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (SD: c do a), samoistna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) (SD: a), ostra małopłytkowość przemijająca (SD: a),
- ostra białaczka limfoblastyczna, ziarnica złośliwa, chłoniak niezziarniczny, przewlekła białaczka limfatyczna, makroglobulinemia Waldenströma, szpiczak mnogi (SD: e),
- hiperkalcemia w przebiegu podstawowej choroby nowotworowej (SD: c do a),
- profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych cytostatykami (SD: b do a), stosowanie w ramach leczenia przeciwwymiotnego,
- terapia paliatywna chorób nowotworowych.

Uwaga: prednizolon może być stosowany w celu łagodzenia objawów, np. w przypadku braku apetytu, jadłowstrętu i ogólnego osłabienia w przebiegu zaawansowanych chorób nowotworowych po wyczerpaniu możliwości specyficznych terapii. Szczegółowe informacje można znaleźć w aktualnej literaturze specjalistycznej.

Neurologia (SD: a):

- miastenia (lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna),
- przewlekły zespół Guillaina-Barrégo,
- zespół Tolosa-Hunta,
- polineuropatia w przebiegu gammapatii monoklonalnej,
- stwardnienie rozsiane (przy doustnym stopniowym zmniejszaniu dawek po wcześniejszym pozajelitowym podawaniu dużych dawek glikokortykosteroidów w przebiegu ostrego rzutu choroby),
- napady zgięciowe (zespół Westa).

Choroby zakaźne:

- stany toksyczne w przebiegu ciężkich chorób zakaźnych (w skojarzeniu z antybiotykami lub chemioterapeutykami), np. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (SD: b), ciężkie postacie gruźlicy płuc (SD: b).

Choroby oczu (SD: b do a):

- w chorobach układowych obejmujących oczy i w procesach immunologicznych w obrębie oczodołu i oka: neuropatia nerwu wzrokowego (np. olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (AION), urazowa neuropatia nerwu wzrokowego), choroba Behçeta, sarkoidoza, orbitopatia tarczycowa, rzekomy guz oczodołu, odrzucenie przeszczepu i w niektórych zapaleniach błony naczyniowej, takich jak zespół Harady i współczulne zapalenie naczyniówki.
- w następujących chorobach ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów wskazane jest tylko w przypadku nieskutecznej terapii lekami stosowanymi miejscowo: zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie rogówki, przewlekłe zapalenie ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej, alergiczne zapalenie spojówek, oparzenia związkami zasadowymi, w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym w przypadku autoimmunologicznego lub związanego z kiłą śródmiąższowego zapalenia rogówki, w zapaleniu zrębu rogówki wywołanym wirusem opryszczki pospolitej, tylko jeśli nabłonek rogówki jest nieuszkodzony i zapewniona jest regularna kontrola okulistyczna.

Gastroenterologia/Hepatologia:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (SD: b do c),
- choroba Leśniowskiego-Crohna (SD: b),
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (SD: b),
- oparzenia przetyku substancjami żrącymi (SD: a).

Nefrologia:

- submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek (SD: a),
- rozplamowe zewnątrzwołniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek) (SD: leczenie dużymi dawkami w pulsach, na ogół w skojarzeniu z cytostatykami), zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia w zespole Goodpasture'a, we wszystkich innych postaciach długotrwałe leczenie (SD: d),
- idiopatyczne zwłóknienie pozaotrzewnowe (SD: b).

4.3.5.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz od indywidualnej reakcji pacjenta. Na ogół stosuje się względnie duże dawki początkowe, które muszą być wyraźnie większe w ostrych i ciężkich postaciach choroby niż w przypadku chorób przewlekłych.

W zależności od objawów klinicznych i odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkowanie można szybko zmniejszyć w indywidualny sposób do możliwie małej dawki podtrzymującej (zwykle między 5 a 15 mg prednizolonu na dobę). Szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, często wymagane jest długotrwałe leczenie małymi dawkami podtrzymującymi.

O ile nie przepisano inaczej, obowiązują następujące wytyczne dawkowania:

Leczenie substytucyjne (poza okresem wzrostu)

5 do 7,5 mg prednizolonu na dobę, podzielone na dwie dawki pojedyncze (rano i w południe, w zespole nadnerczowo-płciowym: rano i wieczorem). W zespole nadnerczowo-płciowym dawka wieczorna ma na celu zmniejszenie nocnego zwiększenia ACTH, a tym samym zapobieganie rozrostowi kory nadnerczy. W razie potrzeby, należy dodatkowo przyjmować mineralokortykoid (fludrokortyzon). W przypadku szczególnego obciążenia fizycznego (np. uraz, operacja) lub występujących jednocześnie zakażeń itp., konieczne może być 2-3-krotne zwiększenie dawki, a przy skrajnym obciążeniu (np. poród) - 10-krotne zwiększenie dawki.

Stany stresowe po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami: do 50 mg prednizolonu na dobę, podawane w odpowiednim czasie. Dawkę należy zmniejszać przez okres kilku dni.

Farmakoterapia

Poniższe tabele przedstawiają przegląd ogólnych wytycznych dawkowania, w odniesieniu do aktualnej literatury specjalistycznej:

Dorośli

Tab. 25. Schemat dawkowania w przypadku dorosłych.

Dawki	Dawka (mg na dobę)	Dawka (mg/kg masy ciała na dobę)
a) duże	80 - 100 (250)	1,0 - 3,0

Dawki	Dawka (mg na dobę)	Dawka (mg/kg masy ciała na dobę)
b) średnie	40 - 80	0,5 - 1,0
c) małe	10 - 40	0,25 - 0,5
d) bardzo małe	1,5 - 7,5 (10)	./.
e) chemioterapia skojarzona, patrz schemat dawkowania „e” (SD: e)		

Na ogół całkowita dawka dobową przyjmowaną jest wcześniej rano między godz. 6.00 a 8.00 (leczenie zgodne z rytmem dobowym). W zależności od choroby duże dawki dobowe można podzielić na 2-4 dawki pojedyncze, a średnie dawki dobowe - na 2-3 dawki pojedyncze.

Dzieci

Tab. 26. Schemat dawkowania w przypadku dzieci.

Dawki	Dawka (mg/kg masy ciała na dobę)
duże	2 - 3
średnie	1 - 2
podtrzymujące	0,25

U dzieci (w okresie wzrostu) leczenie, jeśli to możliwe, powinno być prowadzone w schemacie naprzemiennym lub przerywanym. W szczególnych przypadkach (np. w napadach zgięciowych - zespole Westa), można odstąpić od tego zalecenia.

Redukcja dawki

Po uzyskaniu zamierzonego działania klinicznego, w zależności od choroby podstawowej, należy zacząć zmniejszanie dawki. Jeśli dawka dobową jest podzielona na kilka dawek pojedynczych, należy w pierwszej kolejności zmniejszyć dawkę wieczorną, następnie dawkę południową, jeśli dotyczy. Redukcja dawki powinna być prowadzona początkowo nieco szybciej, a następnie wolniej od dawki około 25 mg na dobę. Sytuacja kliniczna jest czynnikiem decydującym o tym, czy należy zakończyć podawanie leku, czy należy stosować dawki podtrzymujące.

Następujące etapy wraz z monitorowaniem nasilenia choroby mogą służyć jako wytyczne zmniejszania dawkowania:

Tab. 27. Redukcja dawki.

ponad 30 mg na dobę	redukcja o 10 mg	co 2-5 dni,
od 30 do 15 mg na dobę	redukcja o 5 mg	co tydzień,
od 15 do 10 mg na dobę	redukcja o 2,5 mg	co 1-2 tygodnie,
od 10 do 6 mg na dobę	redukcja o 1 mg	co 2-4 tygodnie,
poniżej 6 mg na dobę	redukcja o 0,5 mg	co 4-8 tygodni.

Leczenie dużymi i największymi dawkami trwające przez kilka dni, w zależności od choroby podstawowej i klinicznej odpowiedzi pacjenta, może zostać odstawione bez konieczności stopniowego zmniejszania dawek.

Schemat dawkowania „e” (SD: e)

Leczenie w ramach chemioterapii skojarzonej, we wskazaniach onkologicznych, powinno być oparte na aktualnie obowiązujących protokołach. Na ogół w takich przypadkach prednizolon jest podawany w dawce pojedynczej bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki na zakończenie leczenia. W odniesieniu do aktualnej literatury specjalistycznej, poniżej wymieniono w formie przykładów dawkowanie prednizolonu w ustalonych protokołach chemioterapii:

- chłoniak nieziarniczy: schemat CHOP, prednizolon 100 mg/m² dzień 1-5; schemat COP, prednizolon 100 mg/m² dzień 1-5,
- przewlekła białaczka limfatyczna: schemat Knospe, prednizolon 75/50/25 mg dzień 1-3,
- ziarnica złośliwa: schemat COPP-ABVD, prednizolon 40 mg/m² dzień 1-14,
- szpiczak mnogi: schemat Alexanian, prednizolon 2 mg/kg masy ciała dzień 1-4.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Tabletki należy przyjmować w trakcie lub po posiłku, najlepiej po śniadaniu, bez rozgryzania, popijając dostateczną ilością płynu.

Podczas leczenia produktem Predasol należy sprawdzić, czy możliwe jest podawanie tego leku w schemacie naprzemiennym. Zależnie od choroby podstawowej, zaraz po uzyskaniu zadowalającego wyniku leczenia, dawkę leku zmniejsza się do wymaganej dawki podtrzymującej lub leczenie zostaje zakończone, przy jednoczesnej kontroli działania nadnerczy.

W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby mogą być wystarczające względnie małe dawki lub może być konieczne zmniejszenie dawki.

Aby umożliwić stosowanie różnych schematów dawkowania, Predasol dostępny jest jako tabletki po 5 mg, 10 mg i 20 mg prednizolonu. Linie podziału na tabletkach umożliwiają stosowanie odpowiednich dawek pojedynczych w poszczególnych sytuacjach.

4.3.5.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy do stosowania układowego.

Kod ATC: H02AB06.

Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu immunologicznego.

W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy prednizolon może zastąpić endogenny hydrokortyzon. Wpływa on wówczas w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i tłuszczów. Pod względem zależności działania od dawki,

5 mg prednizolonu odpowiada 20 mg hydrokortyzonu. Ze względu jednak na bardzo niewielkie działanie mineralokortykosteroidowe prednizolonu, w trakcie leczenia substytucyjnego u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy należy dodatkowo stosować mineralokortykosteroid.

W zespole nadnerczowo-płciowym prednizolon zastępuje kortyzol, którego brak wynika z defektu enzymatycznego i hamuje nadmierne wytwarzanie kortykotropiny w przysadce oraz androgenów w korze nadnerczy. Jeśli wspomniany defekt enzymatyczny dotyczy także syntezy mineralokortykosteroidów, należy dodatkowo stosować mineralokortykoid.

Prednizolon w dawkach większych niż wymagane do leczenia substytucyjnego wykazuje szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe i antyproliferacyjne) oraz opóźnione działanie immunosupresyjne.

Hamuje przy tym chemotaksję i aktywność komórek układu immunologicznego oraz uwalnianie i działanie mediatorów reakcji zapalnych oraz odpowiedzi immunologicznej, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. W obturacji oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permissywny).

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami prednizolonu prowadzi do zaniku układu odpornościowego i kory nadnerczy.

Efekt mineralotropowy, wyraźnie obecny przy hydrokortyzonie i wciąż wykrywalny przy prednizolonie, może wymagać kontrolowania stężenia elektrolitów w surowicy.

Działanie prednizolonu w obturacji dróg oddechowych polega zasadniczo na hamowaniu procesów zapalnych, zmniejszaniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu skurczu oskrzeli, hamowaniu względnie ograniczaniu wytwarzania śluzu oraz zmniejszaniu lepkości śluzu. Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń i stabilizacja błon, normalizacja wrażliwości mięśni oskrzeli na beta-2-adrenomimetyki, obniżonej wskutek długotrwałego stosowania, osłabienie reakcji typu I począwszy od drugiego tygodnia terapii.

4.3.5.2.4 Przeciwwskazania

- W przypadku nadwrażliwości na prednizolon lub którąkolwiek substancję pomocniczą nie stosować produktu Predasol.
- W przypadku krótkotrwałego leczenia stanów zagrożenia życia nie ma przeciwwskazań.

4.3.5.2.5 Przedawkowanie

Objawy:

Nie są znane przypadki ostrego zatrucia prednizolonem. W przypadku przedawkowania można spodziewać się nasilenia się działań niepożądanych, szczególnie tych dotyczących układu endokrynologicznego, metabolizmu i równowagi elektrolitowej.

Leczenie:

Antidotum na prednizolon nie jest znane.

4.3.5.2.6 Działania niepożądane

Leczenie substytucyjne

Podczas stosowania zalecanych dawek ryzyko działań niepożądanych jest małe.

Farmakoterapia

W trakcie leczenia mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które w dużym stopniu zależą od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości występowania:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie zakażeń, wystąpienie, pogorszenie lub reaktywacja zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi, aktywacja strongyloidozy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne (np. wysypka polekowa), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak arytmie, skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie pracy serca, osłabienie systemu odpornościowego.

Zaburzenia endokrynologiczne

Zahamowanie czynności nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i hiperwoleミア).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększenie wydalania potasu (uwaga: ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, zwiększenie apetytu.

Zaburzenia psychiczne

Depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, halucynacje, chwiejność emocjonalna, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów utajonej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce.

Zaburzenia oka

Zaćma, szczególnie zaćma tylna podtorebkowa, jaskra, pogorszenie objawów owrzodzenia rogówki, zwiększenie ryzyka wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, nieostre widzenie.

Zaburzenia serca

Bradykardia (po dużych dawkach)

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstęp, zanik skóry, teleangiektazje, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry (wokół ust) podobne do trądziku różowatego, zmiany pigmentacji skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zanik i osłabienie mięśni, miopatia, osteoporoza (zależne od dawki, możliwe także podczas krótkotrwałego stosowania), jałowa martwica kości, zaburzenia w obrębie ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, tłuszczakowatość nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci.

Uwaga: W przypadku zbyt szybkiego zmniejszania dawki po długotrwałym leczeniu mogą wystąpić objawy, takie jak bóle mięśni i stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Twardzinowy przełom nerkowy: Występowanie twardzinowego przełomu 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%).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące brakiem krwawień miesięczkowych, hirsutyzmem, impotencją).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Opóźnienie gojenia się ran.

4.3.5.2.7 Kompetencje personelu

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

Lecznicych Urzędu Rejestracji Produktów Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

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).

Celem leczenia chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) jest osiągnięcie długotrwałej remisji. Leczenie składa się z początkowej fazy indukcyjnej, której celem jest doprowadzenie do remisji pacjentów z aktywną chorobą, po której następuje faza podtrzymująca, której celem jest przedłużenie remisji i zapobieganie nawrotom [Merkel 2023]. W związku z powyższym, w badaniach oceniających wnioskowane wskazanie, ważne jest raportowanie wyników z zakresu odsetka pacjentów uzyskujących remisję.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych wytycznych (EULAR 2022, KDIGO 2024, *Japan Research Committee of the Ministry of Health* 2023) wymieniono, że stosowanie awakopanu umożliwia redukcję ekspozycji na glikokortykosteroidy, które w przypadku długotrwałego stosowania w wysokich dawkach mogą przyczynić się do wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych [Palmowski 2020]. W związku z powyższym, ważnym aspektem oceny terapii awakopanem jest uwzględnienie punktów końcowych dotyczących redukcji toksyczności glikokortykosteroidów.

W wytycznych KDIGO 2024, jako grupę pacjentów mogących odnieść największe korzyści ze stosowania awakopanu wymieniono również pacjentów z niższym poziomem GFR, wskazując, że podczas stosowania awakopanu mogą oni odnieść korzyść z większej regeneracji GFR. W związku z powyższym, punktem końcowym, który powinien również zostać uwzględniony w badaniach oceniających awakopan jest wpływ leczenia na wartość wskaźnika GFR/eGFR.

Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi w projekcie programu lekowego tj.:

- zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego
lub
- utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego
lub
- wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję
lub
- częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.

Mając na uwadze powyższe oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów osiagających remisję;
- odsetek pacjentów osiagających trwałą remisję;
- odsetek pacjentów osiagających wczesną remisję;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;
- zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów;
- zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów;
- zmiana wyniku wskaźnika eGFR.

Dodatkowo uwzględniono również wyniki z zakresu jakości życia.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne 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.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

Tab. 28. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Remisja	Krytyczna	7
Trwała remisja	Krytyczna	8
Wczesna remisja	Krytyczna	7
Odpowiedź na leczenie	Istotne	6
Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS)	Istotne	6
Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS)	Istotne	6
Zmiana wyniku wskaźnika eGFR	Istotne	6
Jakość życia	Istotne	6
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	Istotne	6
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	Krytyczna	8

eGFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimation glomerular filtration ratio*).

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) lub w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. 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 awakopanu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania awokopanu (Tavneos®) w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) w porównaniu do standardowego postępowania, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego
Interwencja (I)	Awokapan stosowany w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.
Komparator (C)	Standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA): Faza indukcji: <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab lub cyklofosamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon). Faza podtrzymania: <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).
Efekty zdrowotne (O)	Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi w projekcie programu lekowego tj.: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub <ul style="list-style-type: none"> utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych. <p>Jakość życia Bezpieczeństwo: jakikolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.</p>
Typ badań (S)	<p>Opracowania pierwotne:</p> <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 efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks 1. Program lekowy

Załącznik B.75.

LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNAJĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>W programie finansuje się leczenie GPA lub MPA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rytuksymabem, 2) rytuksymabem w skojarzeniu z avacopanem, 3) avacopanem (w przypadku wskazań do terapii skojarzonej z cyklofosfamidem, jako element tej terapii). 	<p>1. Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu</p> <p>Rytuksymab podaje się zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Po indukcji remisji w wyniku stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego remisję.</p> <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem w ramach programu można rozpocząć po potwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem (ocena przeprowadzona po 180</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) OB; 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8) bilirubina – w przypadku kwalifikacji do leczenia avacopanem;

<p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>2. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i więcej; 2) rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA); 3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia; 4) wysoka aktywność choroby (2.1.); 5) nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.); 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <p>rytuksymabem - muszą być spełnione łącznie,</p> <p>avacopanem – muszą być spełnione kryteria pkt 1, 2, 3, 4, 6 oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjent musi zostać zakwalifikowany do leczenia rytuksymabem albo b) w opinii lekarza prowadzącego mieć wskazania do leczenia cyklofosfamidem. <p>Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem</p>	<p>dniach (± 14) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego rytuksymabem), jednak nie wcześniej niż 16 tygodni po podaniu ostatniego wlewu leku.</p> <p>2. Dawkowanie i sposób podawania avacopan</p> <p>Avacopan należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem zgodnie ze schematem leczenia opisanym w aktualnym ChPL.</p> <p>Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka dobową avacopan to 30 mg przyjmowane dwa razy dziennie.</p> <p>Leczenie avacopanem w ramach programu prowadzi się przez maksymalnie 52 tygodnie.</p> <p>Czasowe wstrzymanie leczenia oraz sposób podawania, w tym ewentualne zmniejszenie dawki, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 9) białko C-reaktywne (CRP); 10) kreatynina; 11) eGFR; 12) przeciwciała anti-HCV; 13) przeciwciała anti-HBc; 14) obecność antygenu HBs; 15) przeciwciała anti-HIV; 16) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 17) stężenie immunoglobulin: <ol style="list-style-type: none"> a) IgG, b) IgM, c) IgA; 18) EKG; 19) RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją); 20) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy. <p>2. Monitorowanie leczenia rytuksymabem</p> <p>2.1. Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii po 90 i 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego</p>
--	--	---

<p>naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS/WG i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).</p> <p>3. Definicje</p> <p>3.1. Wysoka aktywność choroby to:</p> <p>1) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużego aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy</p> <p>lub</p> <p>2) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce większej jak 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych – nie dotyczy avacopanu.</p> <p>3.2. Nieskuteczność terapii standardowej to:</p>		<p>rytuksymabem wykonując następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie ogólne moczu; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) eGFR; 6) kreatynina. <p>2.2. Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego rytuksymabem należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 3) OB; 4) białko C-reaktywne (CRP); 5) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 6) stężenie immunoglobulin: <ol style="list-style-type: none"> a) IgG, b) IgM, c) IgA;
---	--	--

<p>1) brak poprawy definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego</p> <p>lub</p> <p>2) utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego</p> <p>lub</p> <p>3) wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję</p> <p>lub</p> <p>4) częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.</p> <p>3.3. Standardowe leczenie indukujące remisję to:</p> <p>1) cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy</p> <p>lub</p>		<p>7) EKG;</p> <p>8) RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).</p> <p>2.3. W trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii co 180 dni (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego rytuksymabem wykonując badania opisane w pkt. 2.1 oraz 2.2.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia avacopaniem</p> <p>3.1. Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa terapii po 90, 180 oraz 364 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia avacopaniem wykonując następujące badania:</p> <p>1) badanie ogólne moczu;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) aminotransferaza alaninowa (ALAT);</p> <p>4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>5) bilirubina;</p> <p>6) eGFR;</p> <p>7) kreatynina.</p> <p>3.2. Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 i 364 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia</p>
--	--	---

<p>2) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m² powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy</p> <p>lub</p> <p>3) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg masy ciała (max. 1,2 g; 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie)</p> <p>- w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.</p> <p>Dawki cyklofosfamidów mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:</p> <p>a) upośledzenia funkcji nerek</p> <p>lub</p> <p>b) wieku > 60 lat</p> <p>lub</p> <p>c) polekowej cytopenii.</p> <p>3.4. Leczenie podtrzymujące remisję to:</p> <p>1) azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę</p> <p>lub</p> <p>2) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień</p> <p>lub</p> <p>3) mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę</p> <p>lub</p>		<p>leczenia avacopanem należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 3) OB; 4) białko C-reaktywne (CRP); 5) EKG; 6) RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza). <p>4. Badania przy wznowieniu leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) OB; 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8) bilirubina – w przypadku kwalifikacji do leczenia avacopanem; 9) białko C-reaktywne (CRP); 10) kreatynina;
---	--	---

<p>4) rytuksymab w leczeniu podtrzymującym należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu po osiągnięciu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego rytuksymabem.</p> <p>- jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę).</p> <p>3.5. Przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na cyklofosfamid; 2) udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamidu; 3) choroby powodujące zastój w drogach żółciowych; 4) czynne zakażenia; 5) ciąża. <p>3.6. Adekwatna odpowiedź na leczenie to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku leczenia indukcyjnego rytuksymabem uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby 		<ol style="list-style-type: none"> 11) eGFR; 12) przeciwciała anty-HCV; 13) obecność antygeny HBs; 14) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 15) stężenie immunoglobulin: <ol style="list-style-type: none"> a) IgG, b) IgM, c) IgA; 16) EKG; 17) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku). <p>Na podstawie wyników badań zgromadzonych w SMPT, w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) dokonuje analizy wskaźników odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3.6.</p> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA),</p>
---	--	--

<p>definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów nie wymagających innej modyfikacji leczenia podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego;</p> <p>2) w przypadku leczenia indukcyjnego rytuksymabem w skojarzeniu z avacopanem – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG z całkowitym odstawieniem stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowaniem prednizolonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu dziennie lub jego ekwiwalentów stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii;</p> <p>3) w przypadku leczenia podtrzymującego rytuksymabem utrzymanie niskiej aktywności zgodnie z definicją w pkt.1) stwierdzanej podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;</p> <p>4) w przypadku leczenia podtrzymującego rytuksymabem w skojarzeniu z avacopanem utrzymanie niskiej aktywności choroby oraz ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów zgodnie z definicją w pkt 2) stwierdzone podczas wizyty monitorującej skuteczność leku na zakończenie leczenia avacopanem (po 52 tygodniach terapii), oraz utrzymanie niskiej aktywności choroby zgodnie</p>		<p>który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>5. 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), w tym wskaźniki odpowiedzi na leczenie, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	---

z pkt. 3) tj. od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;

5) w przypadku leczenia avacopanem (w skojarzeniu z cyklofosfamidem) – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG z całkowitym odstawieniem stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowaniem prednisonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizolonu dziennie lub jego ekwiwalentów stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii oraz na zakończenie leczenia avacopanem (po 52 tygodniach terapii).

4. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów

Do programu włączani są pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni rytuksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu przed zastosowaniem leku, wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku zgodnie z kryteriami programu i włączenie do programu będzie umożliwiać zachowanie ciągłości leczenia.

W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.

5. Kryteria zakończenia leczenia w programie

<p>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (± 14) od podania;</p> <p>2) w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego rytuksymabem z następowym leczeniem podtrzymującym lekiem innym niż rytuksymab - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 180 dniach (± 14) od rozpoczęcia terapii indukcyjnej rytuksymabem;</p> <p>3) w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego i podtrzymującego rytuksymabem - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (± 14) od jego rozpoczęcia i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi po każdym 180 dniach (± 14) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;</p> <p>4) w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego rytuksymabem i nieskutecznego następowego leczenia podtrzymującego rytuksymabem - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (± 14) od jego rozpoczęcia i nawrót aktywnej choroby po okresie remisji, wymagający zastosowania leczenia indukcyjnego, do którego doszło w trakcie terapii podtrzymującej rytuksymabem;</p> <p>5) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie avacopanem po 180 dniach (± 14) od podania z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none">a) nieosiągnięcia niskiej aktywności choroby - wyłącza pacjenta z programu,b) niespełnienia wymogu całkowitego odstawienia stosowanych glikokortykosteroidów lub stosowania		
--	--	--

prednizolonu w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu dziennie lub jego ekwiwalentów - prowadzi do zakończenia leczenia pacjenta avacopanem (zakończenie leczenia w programie w przypadku skojarzenia z cyklofosfamidem), jednak nie prowadzi do zakończenia podawania rytuksymabu w ramach programu o ile uzyskano niską aktywność choroby;

- 6) pojawienie się przeciwwskazań do terapii stosowanym lekiem określonych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

6. Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w programie

- 1) pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne lub podtrzymujące rytuksymabem (zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w programie opisanymi w pkt. 5.2 lub pkt 5.3), a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), może mieć wznowione leczenie w programie bez wstępnej kwalifikacji;
- 2) pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z innych powodów niż spełnienie kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie (w tym zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w programie opisanymi w pkt. 5.1) lub 5.4), u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów) musi przejść ponowną kwalifikację do programu;
- 3) pacjent u którego zakończono leczenie avacopanem, z adekwatną odpowiedzią na leczenie określoną po 12

<p>miesiącach leczenia, a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), może mieć wznowione leczenie avacopanem w programie bez wstępnej kwalifikacji;</p> <p>4) do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą oraz okresem karmienia piersią.</p>		
---	--	--

Aneks 2. Ocena nasilenia choroby

Kwestionariusz oceny stopnia aktywności choroby – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)/WG

Imię, nazwisko i data urodzenia _____	Data wypełnienia formularza: _____
lub numer identyfikacyjny pacjenta: _____	_____

Proszę zaznaczyć ocenę (0 lub 1) wyrażając, gdy objawy można przypisać aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (zamiary) z określeniem ze przewidywaną nasilnością ocenę (niebnie, stosując wskaźnik, Vasculitis Damage Index (VDI)).

- 0 - Proszę zaznaczyć ocenę wyłącznie, gdy objaw jest wynikiem przewlekłego aktywnego procesu chorobowego od momentu ostatniej oceny i nie uległ pogorszeniu w ciągu ostatnich 28 dni.
- 1 - Proszę zaznaczyć ocenę wyłącznie, gdy objaw wystąpił lub uległ pogorszeniu w ciągu ostatnich 28 dni.
- 4 - Jeśli w zadanej części nie występuje żaden z objawów, proszę zaznaczyć „Brak”.

Dotłe objawy wyróżnione są pogrubioną, ozdobną i oznaczone *

Ważne: objawy związane z aktywnym zapaleniem naczyń należy zaznaczyć na niniejszym formularzu.

W razie potrzeby można posłużyć się kategorią „inne”.

	Przewlekłe	Nowe pogorszenie	Brak			Przewlekłe	Nowe pogorszenie	Brak
OBJAWY OGÓLNE				1				
a. bóle stawów / zapalenie stawów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. gorączka (≥ 38,3°C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY SKÓRNE				1				
a. złamica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. owrzodzenie skóry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. * zapadal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY ZE STRONY BŁON ŚLIZOWYCH I NARZĄDU WZROKU				1				
a. owrzodzenia jamy ustnej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. zapalenie spojówek / zapalenie naczyniówki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. guzki przebiegajkowy / wyrostki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. zapalenie błony naczyniowej oka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. * zapalenie twardówki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. * wysięk / krwawienie w siatkówce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY ZE STRONY USZU, NOSA, GARDŁA				1				
a. krowata wydzielnia z nosa / zapalenie otosklerozy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. zapalenie zatoki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. obrzęk gruczołów ślinowych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. zapalenie okolicy podgardlowej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. niedostatek przewodzeniowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. * niedostatek obronny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY SERCOWO-NACZYNIOWE				1				
a. zapalenie osierdzia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY JELITOWO-ZŁĄDKOWE				1				
a. * niespokojenie brzucha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY PŁUCNE				1				
a. zapalenie płucnej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. guzki lub jamy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. inne nacieki włókniste do ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. zmiany wewnątrzkrążeniowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. * krwawienie pęcherzykowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. * niewydolność oddechowa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OBJAWY NERKOWE				1				
a. krwawiczość (≥ 1- lub ≥ 10 erytrocytów w polu widoku wleczki w czerwonokrwinkowych)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. * wleczki czerwonekrwinkowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. * wzrost stężenia kreatyniny o $\geq 50\%$ lub spadek klirensu kreatyniny o $\geq 25\%$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Uwaga: Jeśli występuje krwawiczość i wleczki czerwonekrwinkowe należy wpisać kod choroby (kod wleczki) (duży objaw)</i>								
OBJAWY NEUROLOGICZNE				1				
a. * zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. * zmiany w rozmiarze kręgowym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. * udar mózgu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. * porażenie nn. czuciowych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. * obwodowa neuropatia czuciowa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. * * łucznowa mononeuropatia wieloga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INNE (zapisać wszystkie objawy i objawy uznane za duże)				1				
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PODPIS LEKARZA BADAJĄCEGO: _____

Źródło: Załącznik nr 8 do zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 kwietnia 2016 r.

Przy ocenie aktywności choroby na podstawie kwestionariusza BVAS/ WG należy:

- uwzględnić, że ramy czasowe obejmują 28 dni poprzedzających badanie;
- w przypadku świeżego rozpoznania choroby (pacjent wypełnia kwestionariusz po raz pierwszy i nie był dotychczas leczony) wszystkie występujące objawy, niezależnie od czasu trwania, zaznaczyć w rubryce „nowy/pogorszenie”;
- zaznaczyć „nowy/pogorszenie” w przypadku, gdy wystąpił nowy objaw lub pogorszenie w ciągu 28 ostatnich dni (lub miała miejsce sytuacja jak powyżej);
- zaznaczyć „przetwały”, jeżeli objaw obserwowany jest od czasu poprzedniej oceny i nie uległ pogorszeniu w ciągu ostatnich 28 dni;
- uwzględnić, że spośród wszystkich objawów zawartych w kwestionariuszu wyróżniono „objawy większe” (pogrubiona czcionka plus symbol gwiazdki), które mnożymy razy trzy;
- w końcowej części kwestionariusza, w podpunkcie „Inne”, umieścić pozostałe, nieuwjęte wyżej objawy świadczące o aktywności WG, z uwzględnieniem podziału na „objawy mniejsze” i „objawy większe” (w założeniu: „objawy większe” to takie, których wystąpienie skłania do zastosowania terapii cyklofosfamidem; wystąpienie „objawów mniejszych” wiąże się z zastosowaniem metotreksatu lub zwiększeniem dawki prednizonu);
- w przypadku kolejnej oceny chorego objaw, który pojawił się w ciągu ostatnich 28 dni poprzedzających ewaluację, określić jako „nowy/pogorszenie”; objaw obserwowany poprzednio określić jako „przetwały”; umożliwi to różnicowanie obecnego zwiększenia aktywności choroby i przetrwałej aktywności choroby (tę ostatnią należy różnicować z trwałym następstwem choroby); na przykład: osłabienie będące następstwem trwającego od kilku miesięcy mononeuritis multiplex jest trwałym następstwem choroby;
- w przypadku, gdy objawy nie wynikają bezpośrednio z aktywności choroby podstawowej, a są jedynie symptomami schorzeń współistniejących lub wynikiem działania stosowanych farmaceutyków, nie ujmować ich w kwestionariuszu;
- w przypadku, gdy podczas bieżącej oceny obecne są objawy związane z rzutem choroby mającym miejsce w przeszłości (np. udar), a jego następstwa widoczne są do chwili obecnej, nie uwzględniać ich w ocenie BVAS/WG (jest to zmiana trwała odnosząca się do VDI);
- po zaznaczeniu wszystkich odpowiedzi dotyczących charakteru objawów zawartych w kwestionariuszu zsumować w odpowiednich kolumnach liczbę „objawów większych” w kolumnie „nowy/pogorszenie” i „przetwały”, a następnie analogicznie postąpić w przypadku „objawów mniejszych”, wpisując wyniki w module umieszczonym w prawym dolnym rogu kwestionariusza.

Na podstawie uzyskanych wyników BVAS/WG określono:

- postać ciężką/zaostrenie: obecny \neq 1 „objaw większy”, ciężkie zaostrenie;

- postać ograniczoną/zaostrenie: obecny \neq 1 „objaw mniejszy”, umiarkowane zaostrenie;
- stan stabilny: obecny co najmniej 1 objaw przetrwały, związany z aktywną postacią choroby;
- remisję: brak cech aktywności choroby, bez objawów przetrwałych i nowych/pogorszenia.

W dolnej części kwestionariusza znajduje się skala od 0 do 100 (VAS), która służy do oceny aktywności choroby przez lekarza. Nie należy na niej uwzględniać trwałych następstw choroby, powikłań stosowanej farmakoterapii, psychospołecznych następstw schorzenia itp. [Madej 2008].

Aneks 3. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 30. Sposób i poziom finansowania rytuksymabu.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	<1><3> 2022-07-01 / <2> 2022-09-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	2036,70	2199,64	2331,61	1097,86	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	<1><3> 2022-07-01 / <2> 2022-09-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	5093,10	5500,55	5830,59	2744,66	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	<1> 2023-11-01 / <2> <3> 2022-11-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	<1> 2023-11-01 / <2> <3> 2022-11-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,66	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	2022-11-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	2022-11-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0

Tab. 31. Sposób i poziom finansowania substancji refundowanych w ramach wykazu aptecznego.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenie biorcy
Cyklofosamid														
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	2022-03-01 - dla kolumny N, <1>2022-05-01/<2>2022-07-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosamid	67,00	72,36	76,70	89,72	89,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza śródmózgowie zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w CHPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	ryczałt	3,20
Azatiopryna														
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2>2022-05-01/<3>2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	12,60	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	ryczałt	5,73

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2>2022-05-01/<3>2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - leki immunosupresyjne - azatiopryna	20,40	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	ryczałt	5,53

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2>2022-05-01/<3>2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatoryjne - leki immunosupresyjne - azatiopryna	39,90	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 kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,56
Metotreksat														
Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	06432100058607	2023-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	66,00	71,28	75,56	88,47	88,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	42,67

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt.	05909991303570	2023-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	17,10	18,47	19,58	25,65	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	14,20
Prednizon														
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2023-11-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-11-01/<4>2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata / <4> 2 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon	8,60	9,29	9,85	10,62	1,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilia we 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	ryczałt	10,62

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2023-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,60	9,29	9,85	10,62	1,50	Nowotwory złośliwe	dzieci do 18 roku życia	bezpłatny do limitu	9,12
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2022-11-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-09-01/<4>2022-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata / <4>2 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	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	ryczałt	13,91

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												dzieci do 18 roku życia		
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2022-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	25,74	15,03	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	10,71
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2022-11-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-09-01/<4>2022-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata / <4>2 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	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	ryczałt	9,75

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2022-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	35,54	30,06	Nowotwory złośliwe	dzieci do 18 roku życia	bezpłatny do limitu	5,48
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2021-11-01 - dla kolumny N, <1> 2022-03-01 / <2> <4> 2022-09-01 / <3> 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1> <2> <3> 3 lata / <4> 2 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	26,00	28,08	29,76	37,57	37,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofiowe 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	ryczałt	5,33

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2021-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	26,00	28,08	29,76	37,57	37,57	Nowotwory złośliwe	dzieci do 18 roku życia	bezpłatny do limitu	0,00
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2022-11-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-09-01/<4>2022-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata / <4>2 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,30	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	ryczałt	11,06

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												dzieci do 18 roku życia		
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2022-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,30	12,20	12,94	15,37	7,51	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	7,86
Prednizolon														
Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	2021-11-01 - dla kolumny N, 2021-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	25,00	27,00	28,62	36,26	36,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,27

Spis rysunków

Rys. 1. Porównanie ilości osób przyjmujących rytuksymab w II i IV kwartale w latach 2017-2023.....	18
Rys. 2. Prognoza ilości osób przyjmujących rytuksymab w 2023 roku.	18
Rys. 3. Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń według <i>American College of Rheumatology</i> (2021).	32
Rys. 4. Algorytm leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).....	33

Spis tabel

Tab. 1. Definicje Chapel Hill Consensus (2012) dla GPA i MPA [Yates, Watts 2017].....	11
Tab. 2. Epidemiologia MPA i GPA na podstawie badań przeprowadzonych na całym świecie.....	16
Tab. 3. Charakterystyka demograficzna, kliniczna i status ANCA pacjentów z AAV w rejestrze POLVAS (bez EGPA).	19
Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	23
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	35
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	36
Tab. 7. Działania niepożądane.....	39
Tab. 8. Ceny Tavneos® (bez RSS).	42
Tab. 9 Koszt preparatu Tavneos® (z RSS).	42
Tab. 10. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	43
Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.....	44
Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla awakopanu.....	46
Tab. 13. Substancje stosowane we wnioskowanym wskazaniu.	52
Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.....	53
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów - rytuksymab.....	54
Tab. 16. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących produkt MabThera, z większą częstością niż w przypadku cyklofosfamidu, w głównym badaniu klinicznym po upływie 6 miesięcy badania.....	60
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów - cyklofosamid.....	63
Tab. 18. Charakterystyka komparatorów - azatiopryna.	70
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów - metotreksat.....	75
Tab. 20. Zalecenia dotyczące dawkowania metotreksatu w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek.....	78
Tab. 21. Działania niepożądane raportowane dla metroteksatu.	82
Tab. 22. Charakterystyka komparatorów - prednizon.	85
Tab. 23. Działania niepożądane raportowane dla prednizonu.....	93
Tab. 24. Charakterystyka komparatorów - prednizolon.	95
Tab. 25. Schemat dawkowania w przypadku dorosłych.	100
Tab. 26. Schemat dawkowania w przypadku dzieci.....	101

Tab. 27. Redukcja dawki.....	101
Tab. 28. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....	109
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	111
Tab. 30. Sposób i poziom finansowania rytuksymabu.....	127
Tab. 31. Sposób i poziom finansowania substancji refundowanych w ramach wykazu aptecznego.....	128

Bibliografia

- ACR 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), 2016.
- AWMSG 2022** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/avacopan-tavneos/>, dostęp online: 04.03.2024.
- Berti 2017** Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Dec;69(12):2338-2350.
- Berti 2018** Berti A, Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):271-294.
- Bułto 2012** Bułto B., Rutkowski B. ANCA-dodatnie zapalenia małych naczyń – współczesne aspekty terapeutyczne. *Forum Nefrologiczne 2012*, vol. 5, no 1, 5-18.
- CADTH 2023** <https://www.cadth.ca/avacopan>, dostęp online: 04.03.2024.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Catanoso 2014** Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Manenti L, Tumiatì B, Cavazza A, Luberto F, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):202-7.
- ChPL Azathioprine VIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 06.03.2024.
- ChPL Encorton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 06.03.2024.
- ChPL Endoxan** Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 06.03.2024.
- ChPL Leflunomid Bluefish** Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomid Bluefish®, <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 06.03.2024.
- ChPL Mycofit** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit®, <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 06.03.2024.
- ChPL Predasol** Charakterystyka Produktu Leczniczego Predasol®, <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 06.03.2024.

ChPL Trexan Neo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trexan Neo®, https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp online: 06.03.2024.
ChRL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp online: 06.03.2024.
Chung 2021	Sharon A. Chung, Carol A. Langford, Mehrdad Maz, Andy Abril, Mark Gorelik, Gordon Guyatt, Amy M. Archer, Doyt L. Conn, Kathy A. Full, Peter C. Grayson, Maria F. Ibarra, Lisa F. Imundo, Susan Kim, Peter A. Merkel, Rennie L. Rhee, Philip Seo, John H. Stone, Sangeeta Sule, Robert P. Sundel, Omar I. Vitobaldi, Ann Warner, Kevin Byram, Anisha B. Dua, Nedaa Husainat, Karen E. James, Mohamad A. Kalot, Yih Chang Lin, Jason M. Springer, Marat Turgunbaev, Alexandra Villa-Forte, Amy S. Turner, and Reem A. Mustafa. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.
EMA 2012	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
EMA 2014	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1372 , https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1373 , dostęp online: 01.03.2024.
EULAR 2022	Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2024;83(1):30-47. Published 2024 Jan 2.
FDA 2007	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
FDA 2014	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=432014 , dostęp online: 04.03.2024.
Fujimoto 2011	Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nuno H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2011 Oct;50(10):1916-20.
Furuta 2013	Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. <i>Kidney Int.</i> 2013 Aug;84(2):244-9.
G-BA 2022	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/798/#dossier , dostęp online: 04.03.2024.
GMMMG 2022	https://gmmmg.nhs.uk/formulary-and-subgroup-decision-updates-11/ , dostęp online: 04.03.2024.
Halbwachs 2012	Halbwachs L, Lesavre P. Endothelium-neutrophil interactions in ANCA-associated diseases. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2012 Sep;23(9):1449-61.
HAS 2022/2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318727/fr/tavneos-avacopan , https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421374/fr/tavneos-avacopan , dostęp online: 04.03.2024.
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427077/fr/tavneos-avacopan-maladie-rare , dostęp online: 04.03.2024.
Hellmich 2021	Hellmich B, Lamprecht P, Spearpoint P, Götte D, Deichmann A, Buchholz J, Schönermark MP, Rutherford P. New insights into the epidemiology of

- ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4868-4873.
- Herlyn 2014** Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):882-9.
- IQWIG 2022** <https://www.iqwig.de/projekte/g22-05.html>, dostęp online: 04.03.2024.
- 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.
- KDIGO 2021** KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int*. 2024;105(3S):S71-S116.
- Kettritz 2017** Kettritz R. Vasculitis: A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Aug;13(8):448-450.
- Kitching 2020** Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, Kullman J, Lyons PA, Merkel PA, Savage COS, Specks U, Kain R. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug 27;6(1):71.
- Lembicz 2014** Lembicz M, Batura-Gabryel H, Nowicka A. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń - obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych [Granulomatosis with polyangiitis - clinical picture and review of current treatment options]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(1):61-73. Polish.
- Madej 2008** Marta Madej „Przegląd Reumatologiczny” 2008, nr 3-4 (21-22), s. 9.
- Mahr 2019** Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1707-1709.
- McGeoch 2016** McGeoch L, Twilt M, Famera L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, Cabral DA, Carette S, Cox GP, Dhindsa N, Dipchand CS, Fifi-Mah A, Goulet M, Khalidi N, Khraishi MM, Liang P, Milman N, Pineau CA, Reich HN, Samadi N, Shojania K, Taylor-Gjevre R, Towheed TE, Trudeau J, Walsh M, Yacyshyn E, Pagnoux C; Canadian Vasculitis Research Network. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):97-120.
- McKinney 2014** McKinney, E.F., Willcocks, L.C., Broecker, V. et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol* 36, 461-478 (2014).
- Merkel 2023** Merkel P, Kaplan A, Falk R. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy. <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy>, dostęp online: 06.03.2024.
- Metelska 2022** Metelska, Aleksandra, Metalski, Jakub, SEREDA, Dominika & NIEŚCIOR, Hubert. The variety of clinical manifestations in the course of granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Education, Health and Sport [online]*. 12 August 2022, T. 12, nr 8, s. 438-449.
- Mohammad 2009** Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic

- polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1560-5.
- NCPE 2023** <https://www.ncpe.ie/avacopan-tavneos-hta-id-22009/>, dostęp online: 04.03.2024.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825>, dostęp online: 04.03.2024.
- Nilsen 2020** Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2316-2324.
- 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.
- Ormerod 2008** Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J*. 2008 Nov;38(11):816-23.
- Palmowski 2020** Palmowski A, Buttgerit F. Reducing the Toxicity of Long-Term Glucocorticoid Treatment in Large Vessel Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Oct 12;22(12):85.
- Pamuk 2016** Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug;35(8):2063-2071.
- Panagiotakis 2009** Panagiotakis SH, Perysinakis GS, Kritikos H, Vassilopoulos D, Vrentzos G, Linardakis M, Bertias G, Glaser K, Daphnis E, Boumpas DT. The epidemiology of primary systemic vasculitides involving small vessels in Crete (southern Greece): a comparison of older versus younger adult patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun;27(3):409-15. PMID: 19604432.
- Pearce 2016** Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, Shaunak R, Mahr A, Hubbard RB, Watts RA. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1656-63.
- Romero-Gomez 2015** Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegria JJ, Hernández-Rodríguez J. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-11-8. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25437862.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 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
- Scott 2020** Scott J, Hartnett J, Mockler D, Little MA. Environmental risk factors associated with ANCA associated vasculitis: A systematic mapping review. *Autoimmun Rev*. 2020 Nov;19(11):102660.
- Scott2000** Scott DG, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):161-3.
- SMC 2023** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avacopan-tavneos-full-smc2578/>, dostęp online: 04.03.2024.

Specks 2013	Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Viviano L, Tchao NK, Phippard DJ, Asare AL, Lim N, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Mueller M, Sejismundo LP, Mieras K, Stone JH; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 1;369(5):417-27.
Szczeklik 2022	Gajewski (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. <i>Medycyna Praktyczna, Kraków 2022 str. 2116-2121</i>
Takala 2008	Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981-2000. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S81-5. PMID: 18799060.
TLI awakopan	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023 , dostęp online: 01.03.2024.
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)
Walsh 2012	Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, Jayne D; European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012 Feb;64(2):542-8.
Watanabe 2023	Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, et al. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. <i>Mod Rheumatol.</i> 2023;33(5):982-989.
Watts 2012	Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DG, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2012 May;51(5):926-31.
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.
Wójcik 2019	K. Wójcik K. Wawrzycka-Adamczyk A. Włodarczyk 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. Tłustołowicz J. Kur-Zalewska M. Wisłowska M. Madej A. Hawrot-Kawecka P. Głuszko E. Kucharz Jacek Musiał Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides—retrospective analysis of POLVAS registry <i>Clinical Rheumatology (2019) 38:2553-2563</i>
Yates 2017	Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. <i>Clin Med (Lond).</i> 2017 Feb;17(1):60-64.
Zarządzenie Prezesa NFZ 2016	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
Zorginstituutnederl and 2023	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/06/15/gvs-advies-avacopan-tavneos-bij-de-behandeling-van-bepaalde-

pacjenten-met-granulaomatose-met-polyangiitis-gpa-of-microscopische-polyangiitis-mpa, dostęp online: 04.03.2024.