

# Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2024

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

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

**Zamawiający**

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

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	8
2.2 Etiologia i patogenezę .....	8
2.3 Rozpoznawanie .....	9
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	10
2.4.1 Obraz kliniczny.....	10
2.4.2 Przebieg naturalny.....	11
2.4.3 Powikłania .....	12
2.4.4 Rokowanie .....	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	12
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	14
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
2.8 Wybór populacji docelowej.....	23
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>25</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	25
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	26
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	26
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	26
3.1.4 Mechanizm działania .....	27
3.1.5 Przeciwwskazania.....	28
3.1.6 Przedawkowanie .....	28
3.1.7 Działania niepożądane .....	28
3.1.8 Kompetencje personelu.....	29
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	30
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla mepolizumabu .....	30
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla mepolizumabu .....	31
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	32
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	32
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	46
<b>4 Technologie opcjonalne.....</b>	<b>48</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	48
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	49
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów .....	50

4.3.1	Prednizon .....	50
4.3.2	Metotreksat .....	51
4.3.3	Azatiopryna .....	53
4.3.4	Interferon $\alpha$ .....	54
4.3.5	Cyklosporyna .....	54
4.3.6	Hydroksykarbamid .....	55
4.3.7	Imatynib .....	56
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>61</b>
<b>Aneks 1. Program lekowy .....</b>		<b>62</b>
<b>Aneks 2. Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce .....</b>		<b>68</b>
<b>Aneks 3. Szczegółowa charakterystyka wybranych komparatorów .....</b>		<b>128</b>
	Prednizon .....	128
	Metotreksat .....	135
	Azatiopryna .....	145
	Cyklosporyna .....	151
	Interferon $\alpha$ .....	162
	Hydroksykarbamid .....	175
	Imatynib .....	182
<b>Spis tabel .....</b>		<b>194</b>
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>196</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>197</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRSwnP	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EGPA	eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangitis</i> )
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
GC	glikokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticoids</i> )
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HE	hipereozynofilia
HES	zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i> )
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IL-5	interleukina 5
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for health and Care Excellence</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
QALY	Długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
r.ż.	rok życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SoC	standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES).

## Problem zdrowotny

Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*) jest rzadką i niejednorodną grupą zaburzeń hematologicznych o postępującym i przewlekłym przebiegu, których cechą wspólną jest utrzymująca się hipereozynofilia we krwi obwodowej i/lub występowanie nacieków tkankowych, skutkujących uszkodzeniem narządu. Wyróżnia się 6 wariantów choroby: idiopatyczny, pierwotny, wtórny, limfocytowy, dziedziczny oraz HES będący elementem zespołów nakładania.

## Epidemiologia

HES definiowany jest jako choroba rzadka, dotycząca stosunkowo niewielkiej populacji pacjentów. Zespół hipereozynofilowy jest najczęściej diagnozowany u osób między 20. a 50. rokiem życia. Wskazuje się na istotną przewagę liczby zachorowań wśród mężczyzn w stosunku do kobiet (4-9:1), jednak różnica ta dotyczy głównie wariantu M-HES.

Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii wykazano, że w latach 2010-2018 zachorowalność na HES wynosiła 0,04-0,17/100 000/rok, a chorobowość 0,15-0,89/100 000.

## Metody leczenia

Schemat leczenia HES zależy od jego etiologii i wariantu choroby. W przypadku wtórnego typu HES kluczowe jest zdiagnozowanie przyczyny reaktywnej hipereozynofilii i wdrożenie terapii pozwalającej na jej eliminację. Pacjenci, u których liczba eozynofiliów nie przekracza 5 000/ $\mu$ l i u których nie obserwuje się zmian narządowych, nie wymagają szybkiej cytoredukcji. Jeśli jednak eozynofilia jest większa niż 5 000/ $\mu$ l, stosuje się kortykosteroidy (najczęściej prednizon), aby jak najszybciej zredukować liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi. Oprócz kortykosteroidów do leków stosowanych w HES zaliczyć można:

- inhibitory kinaz tyrozynowych, np. imatynib, ruksolitynib, sofarenib,
- leki cytotoksyczne, immunosupresyjne i immunostymulujące, np. hydroksykarbamid i interferon  $\alpha$ ,
- przeciwciała monoklonalne, np. mepolizumab, reslizumab, benralizumab, omalizumab i alemtuzumab.

Stosowane są również schematy chemioterapeutyczne, np. Hyper-CVAD.

Należy podkreślić, że obecnie w Polsce nie ma terapii zarejestrowanej i refundowanej w leczeniu HES. Leki wykorzystywane w terapii HES stosowane są off-label, a ze względu na brak refundacji całość kosztów leczenia podstawowego ponoszą pacjenci.

## Sytuacja refundacyjna

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

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

## Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z zespołem hipereozynofilowym
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi mepolizumab (Nucala®) w skojarzeniu z SoC;
- (C) komparatory, do których należy:
  - SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi/immunosupresyjnymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, imatynib, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, interferon-alfa).
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w okresie 32 tygodni,
    - czas do pierwszego zaostrzenia choroby,
    - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w tygodniach od 20. do 32.,
    - roczna częstość zaostrzeń,
    - zmiana poziomu eozynofilii we krwi,
    - zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.
  - z zakresu jakości życia:
    - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22).
  - działania niepożądane;
- (S) typ badań, tj.:
  - Opracowania pierwotne:
    - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
  - Opracowania wtórne:
    - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
  - Badania efektywności praktycznej:
    - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym.

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

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

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

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



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*) definiuje się jako rzadką i niejednorodną grupę zaburzeń hematologicznych o postępującym i przewlekłym przebiegu, których cechą wspólną jest utrzymująca się hipereozynofilia we krwi obwodowej i/lub występowanie nacieków tkankowych, których konsekwencją jest uszkodzenie narządów.

Hipereozynofilia definiowana jest jako bezwzględna liczba eozynofilów we krwi obwodowej  $>1500/\mu\text{l}$  stwierdzona dwukrotnie w odstępie  $\geq 1$  mies. i/lub hipereozynofilia tkankowa oznaczająca:

- odsetek eozynofilów w trepanobiopsacji szpiku  $>20\%$  komórek jądrzastych i/lub
- rozległy naciek eozynofilów w innej tkance, i/lub
- wyraźne złoże białek pochodzących z ziarnistości eozynofilów [Szczeklik 2022, Poręba 2010].

Według klasyfikacji zaproponowanej przez *Grupę Roboczą ds. chorób przebiegających z eozynofilią*, wśród HES wyróżnić można 6 wariantów choroby:

- HES idiopatyczny (I-HES) o nieznannej etiologii,
- HES pierwotny (nowotworowy lub mieloproliferacyjny; M-HES), u podłoża którego leży nowotwór komórki macierzystej, mieloidalny lub eozynofilowy,
- HES wtórny (reaktywny), w którym hipereozynofilia spowodowana jest nadprodukcją cytokin,
- HES limfocytowy (L-HES) stanowiący subwariant reaktywnego HES i charakteryzujący się nadprodukcją cytokin eozynopoetycznych przez populację klonalnych limfocytów T,
- HES dziedziczny,
- HES będący elementem zespołów nakładania [Helbig 2021].

Ponadto, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia do grupy chorób przebiegających z hipereozynofilią należą także przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej niesklasyfikowana (CEL-NOS) oraz nowotwory limfoidalne i mieloidalne z eozynofilią i rearanżacją lub fuzją PDGFR $\alpha$ , PDGFRB i FGFR1 [Szczeklik 2022, PTOK 2020].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, HES kodowany jest jako D72.11.

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Jak dotąd opisano dwa główne mechanizmy patogenetyczne HES.

Pierwszy z nich, związany z wariantem M-HES, to klonalny i niekontrolowany rozrost szpikowych prekursorów eozynofilów. Jest on najczęściej związany z delecją interstycjalną

w chromosomie 4q12, która prowadzi do powstania genu fuzyjnego FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (F/P+). Fuzja może dotyczyć także genów PDGFR $\beta$ , FGFR1, JAK2, czy FLT3.

Drugim mechanizmem, odpowiedzialnym z kolei za występowanie L-HES, jest przewlekła, poliklonalna hipereozynofilia wywołana nadprodukcją interleukiny-5 (IL-5) przez nieprawidłowe limfocyty T, najczęściej o fenotypie CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> oraz CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD7 [Poręba 2010, Stella 2021].

W przypadku wtórnego wariantu HES nadprodukcja cytokin związana może być m. in. chorobami pasożytniczymi, reakcjami alergicznymi oraz reakcjami na leki, chorobami układu chłonnego, przewlekłymi chorobami zapalnymi, chorobami tkanki łącznej czy nowotworami litymi [Szczeklik 2022].

Należy jednak zaznaczyć, że pomimo rozwoju technik molekularnych i cytogenetycznych, etiopatogeneza około 50% przypadków HES jest w dalszym ciągu nieznana [Poręba 2010].

## 2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego opiera się na spełnieniu następujących kryteriów:

- 1) hipereozynofilia (HE) w krwi obwodowej,
- 2) stwierdzenie uszkodzenia narządu lub tkanki będącego skutkiem nacieku kwasochłonnego i/lub obecności depozytów białek kwasochłonnych,
- 3) wykluczenie innych niezwiązanych z HE przyczyn uszkodzenia narządów.

Diagnostyka różnicowa poszczególnych wariantów HES opiera się na wskazaniu pierwotnej lub wtórnej przyczyny wystąpienia HE. W tym celu konieczne jest zebranie informacji o możliwych przyczynach reaktywnych, np. chorobach pasożytniczych, reakcjach alergicznych, przewlekłych chorobach zapalnych, lub nowotworowych mogących spowodować HE. Konieczne jest także przeprowadzenie szczegółowej oceny hematologicznej. W przypadku wariantu idiopatycznego możliwe jest wyłącznie rozpoznanie przez wykluczenie pozostałych typów HES i innych chorób przebiegających z hipereozynofilią [Szczeklik 2022, Helbig 2015].

Wśród badań pomocniczych wykorzystywanych w procesie diagnostycznym wyróżnić można:

- morfologię krwi obwodowej,
- biopsję aspiracyjną i trepanobiopsję szpiku,
- badania cytogenetyczne i molekularne,
- inne badania laboratoryjne, np. oznaczenie stężenia IgE, tropin sercowych czy witaminy B12,
- badania histologiczne wycinków narządów objętych naciekiem eozynofilowym,
- cytometrię przepływową krwi,
- badanie kału,
- badania obrazowe, np. echokardiografię, tomografię komputerową [Szczeklik 2022, Helbig 2015].

W Tab. 1 zostały zebrane przykładowe parametry serologiczne i cytogenetyczne charakterystyczne dla wariantów mieloproliferacyjnego i limfoproliferacyjnego HES.

**Tab. 1 Parametry serologiczne i cytogenetyczne charakterystyczne dla wariantów mieloproliferacyjnego i limfoproliferacyjnego HES [Helbig 2015].**

Mieloproliferacyjny HES	Limfoproliferacyjny HES
Niedokrwistość i/lub małopłytkowość	Zwiększone stężenie IgE w surowicy
Zwiększone stężenie B12 w surowicy	Nieprawidłowa populacja T
Zwiększone stężenie tryptazy w surowicy	Rearanżacja TCR
Cechy dysplazji komórek	Zwiększone stężenie IL-5 in vitro
Młodsze postaci granulocytów we krwi obwodowej	Nieprawidłowości cytogenetyczne (6q)
Prawidłowe stężenie IL-5 w surowicy	Zwiększone stężenie TARC

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 2.4.1 Obraz kliniczny

Objawy kliniczne HES są zróżnicowane i zależą od tego jaki narząd i w jakim stopniu został objęty naciekiem eozynofilowym. W większości przypadków obserwuje się objawy takie jak zmęczenie, duszność, kaszel, bóle mięśniowe, obrzęk naczynioruchowy, gorączka, brak łaknienia oraz utrata masy ciała [PTOK 2020, Szczeklik 2022].

Uszkodzenia narządów występujące w przebiegu z HES obejmują głównie serce, układ oddechowy, skórę, śledzionę, przewód pokarmowy oraz OUN, przy czym częstość występowania poszczególnych zmian różni się w zależności od wariantu HES. W przypadku M-HES u około 60% pacjentów obserwuje się powiększenie śledziony, a u około 50% uszkodzenie serca. W wariacie tym nacieki może dotyczyć także układu oddechowego oraz pokarmowego, co występuje odpowiednio w 20% i 15% przypadków. W obrazie klinicznym L-HES dominują zmiany skórne (94% przypadków), zdecydowanie rzadziej obserwuje się obrzęk naczynioruchowy (31%) czy objaw Raynauda (12%). Uszkodzenia serca oraz płuc w tym typie HES są zdecydowanie rzadsze - diagnozowane są one odpowiednio u 12% i 9% pacjentów [Helbig 2015].

W Tab. 2 zostały zebrane przykładowe objawy HES z podziałem na układy i narządy.

**Tab. 2 Obraz kliniczny HES z podziałem na układy i narządy [PTOK 2020, Szczeklik 2022, Sheikh 2007].**

Układ/narząd	Obraz kliniczny
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• martwica lub włóknienie mięśnia sercowego</li> <li>• powstawanie skrzeplin przyściennych w jamach serca</li> </ul>

Układ/narząd	Obraz kliniczny
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność serca</li> <li>• zaburzenia rytmu i przewodzenia</li> <li>• objawy niedomykalności zastawek</li> </ul>
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezproduktywny kaszel z prawidłowym radiogramem płuc</li> <li>• duszność</li> <li>• wysięk w jamach opłucnowych, nacieki płucne</li> <li>• włóknienie płuc</li> </ul>
Skóra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaczerwienienie</li> <li>• świąd</li> <li>• pokrzywka</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy</li> <li>• grudki i guzki podskórne</li> </ul>
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwasochłonne zapalenie przetyku, żołądka lub jelit</li> <li>• ból brzucha</li> <li>• biegunka</li> </ul>
Śledziona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powiększenie śledziony bez cech hipersplenizmu</li> </ul>
Wątroba	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powiększenie wątroby z objawami przewlekłego zapalenia</li> <li>• zakrzepica żył wątrobowych</li> <li>• zespół Budd-Chiari</li> </ul>
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dysfunkcja OUN</li> <li>• obwodowa neuropatia</li> <li>• zmiany zachowania</li> <li>• zaburzenia pamięci</li> <li>• ataksja</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia widzenia</li> <li>• zapalenie stawów</li> <li>• powiększenie węzłów chłonnych</li> </ul>

## 2.4.2 Przebieg naturalny

HES charakteryzuje się łagodnym początkiem oraz postępującym i przewlekłym przebiegiem. Większość pacjentów w chwili rozpoznania nie zgłasza żadnych dolegliwości, a u około 10% chorych eozynofilia wykrywana jest przypadkowo podczas morfologii krwi [Helbig 2015].

W naturalnym przebiegu choroby jednym z najpoważniejszych objawów są uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, przebiegające pod postacią choroby endomiokardialnej (*ang. endomyocardial disease, EMD*).

W przebiegu EMD wyróżnia się trzy etapy:

1. Stadium martwicze, w którym dochodzi do eozynofilowego zapalenia wsierdza i mięśnia sercowego. Okres martwiczy najczęściej przebiega bezobjawowo. Rzadziej obserwuje się objawy niespecyficzne, wynikające z działania cytokin, takie jak gorączka, ogólne zmęczenie i osłabienie, bóle kostno-stawowe oraz mięśniowe. Ten okres choroby występuje u pacjentów z 6-8 tygodniowym wywiadem chorobowym.
2. Stadium zakrzepowe, w którym następują dalsze uszkodzenia wsierdza i miokardium. Dochodzi do pogrubienia wsierdza oraz powstania przyściennych

skrzeplin w jamach serca. To stadium obserwowane jest u pacjentów z kilkumiesięcznym wywiadem chorobowym.

3. Stadium włóknienia jest ostatnim okresem rozwoju EMD. W okresie tym dochodzi do zwłóknienia wsierdza oraz mięśnia sercowego, a także rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej. W stadium tym istnieje również ryzyko uszkodzenia zastawek przedsionkowo-komorowych oraz rozwoju niedomykalności zastawki dwudzielnej.

W przebiegu EMD często obserwuje się także objawy ze strony układu oddechowego związane z występowaniem nacieków płucnych oraz obecnością płynu w jamie opłucnej [Poręba 2010].

### 2.4.3 Powikłania

Ze względu na ogólnoustrojowy charakter przebiegu HES, powikłania związane z chorobą mogą dotyczyć wielu układów i narządów. Wśród najpoważniejszych z nich należy wymienić:

- powikłania zakrzepowo-zatorowe,
- zaburzenia rytmu serca,
- zwłóknienie płuc,
- zespół ostrej niewydolności oddechowej,
- przemijające ataki niedokrwienne oraz udar,
- ostra białaczka szpikowa - w przypadku M-HES,
- chłoniak - w przypadku L-HES,
- zgon np. w wyniku nagłej śmierci sercowej [Helbig 2021, Roufosse 2007].

### 2.4.4 Rokowanie

Niezależnie od typu HES, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest eozynofilia  $>5\ 000/\mu\text{l}$ , ponieważ powoduje ona zwiększenie ryzyka uszkodzenia narządów. Kluczowe znaczenie dla rokowania ma wczesne wykrycie choroby endomiokardialnej, ponieważ powikłania z nią związane są przyczyną większości zgonów pacjentów chorych na HES. Rokowanie zależy również od tego, czy u pacjenta doszło do transformacji nowotworowej komórek szpikowych lub limfoidalnych.

Ze względu na wprowadzenie nowych leków, szybką diagnostykę powikłań narządowych oraz rozwój badań molekularnych i cytogenetycznych, a także wysoką skuteczność leczenia chirurgicznego, rokowanie w HES w ostatnich latach uległo znaczącej poprawie. Obecnie przeżywalność 5-letnia przekracza 80%, a 15-letnia - 42% [AAAI 2020, Poręba 2010].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

HES jest chorobą rzadką, w związku z czym dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności są ograniczone. Częstość występowania HES jest zróżnicowana i wynosi 0,32-6,3/100 000 osób w Stanach Zjednoczonych oraz 1,5/100 000 osób w Unii Europejskiej. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w którym zebrano dane z lat 2010-2018, wykazano, że w tym okresie zachorowalność na HES wynosiła 0,04-0,17/100 000/rok,

a chorobowość 0,15-0,89/100 00. W badaniu tym uwzględniono wszystkie typy HES oraz przewlekłą białaczkę eozynofilową [Hwee 2023, Requena 2021].

Z piśmiennictwa wynika, że HES jest najczęściej diagnozowany u osób między 20. a 50. rokiem życia, przy czym chorobą mogą być obciążone osoby ze wszystkich grup wiekowych, w tym dzieci. Dodatkowo wskazuje się na istotną przewagę liczby zachorowań wśród mężczyzn w stosunku do kobiet (4-9:1). W ostatnich latach wykazano jednak, że dysproporcja ta dotyczy wariantu M-HES, a w pozostałych typach choroby między płciami nie obserwuje się znaczących różnic w zachorowalności [Poręba 2010].

W roku 2022 opublikowana została analiza przeglądowa 188 artykułów naukowych z lat 2000-2020, w której zebrano dane dotyczące epidemiologii HES, z podziałem na trzy warianty choroby: I-HES, M-HES oraz L-HES. W analizie uwzględniono także przypadki CEL-NOS. Na podstawie danych zebranych dla 347 przypadków różnych typów HES i CEL-NOS stwierdzono, że średni wiek pacjentów w momencie diagnozy wynosił od 43 do 48 lat, a najczęściej występującym wariantem był HES idiopatyczny. Dodatkowo wykazano, że w przypadku M-HES około 90% zachorowań dotyczyło mężczyzn. Szczegółowe wyniki uzyskane w analizie przedstawia Tab. 3 [Requena 2022].

**Tab. 3 Charakterystyka demograficzna pacjentów chorych na HES [Requena 2022].**

	I-HES (n=152)	M-HES (n=121)	L-HES (n=62)	CEL-NOS (n=12)
Wiek, średnia i przedział	46,1 (1-88)	42,5 (2-80)	46,5 (5-81)	47,9 (19-82)
Płeć męska	91 (60%)	109 (90%)	32 (55%)	11 (92%)

Liczebność populacji dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym oszacowano w oparciu o dane statystyczne populacji w Polsce w 2022 roku, a także wykorzystując dane na temat chorobowości oraz zapadalności z publikacji Requena 2021. W wariacie najbardziej prawdopodobnym użyto średnich z wartości maksymalnych oraz minimalnych dla chorobowości oraz zapadalności.

**Tab. 4. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym.**

Wariant	Liczebność populacji ≥18 lat	Chorobowość		Zapadalność	
		Częstość występowania /100 000	Liczebność populacji	Częstość występowania /100 000	Liczebność populacji
Minimalny	30 816 000	0,15	46	0,04	12
Najbardziej prawdopodobny		0,52	160	0,11	32
Maksymalny		0,89	274	0,17	52

We wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dorośli pacjenci z zespołem hipereozynofilowym są wykluczeni, jeśli chorują na mieloidalny HES (mHES). Według publikacji Helbig 2012, wykluczając pacjentów niespełniających kryteria włączenia otrzyma się 64,8% wszystkich przypadków zespołu hipereozynofilowego. Są to pacjenci

z idiopatycznym oraz limfocytowym zespołem hipereozynofilowym. Do obliczeń użyto liczebności populacji z Tab. 4.

**Tab. 5. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym oraz limfocytowym zespołem hipereozynofilowym.**

Wariant	I-HES oraz L-HES	Liczebność populacji	
		Chorobowość	Zapadalność
Minimalny	64,8%	30	8
Najbardziej prawdopodobny		104	21
Maksymalny		178	34

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

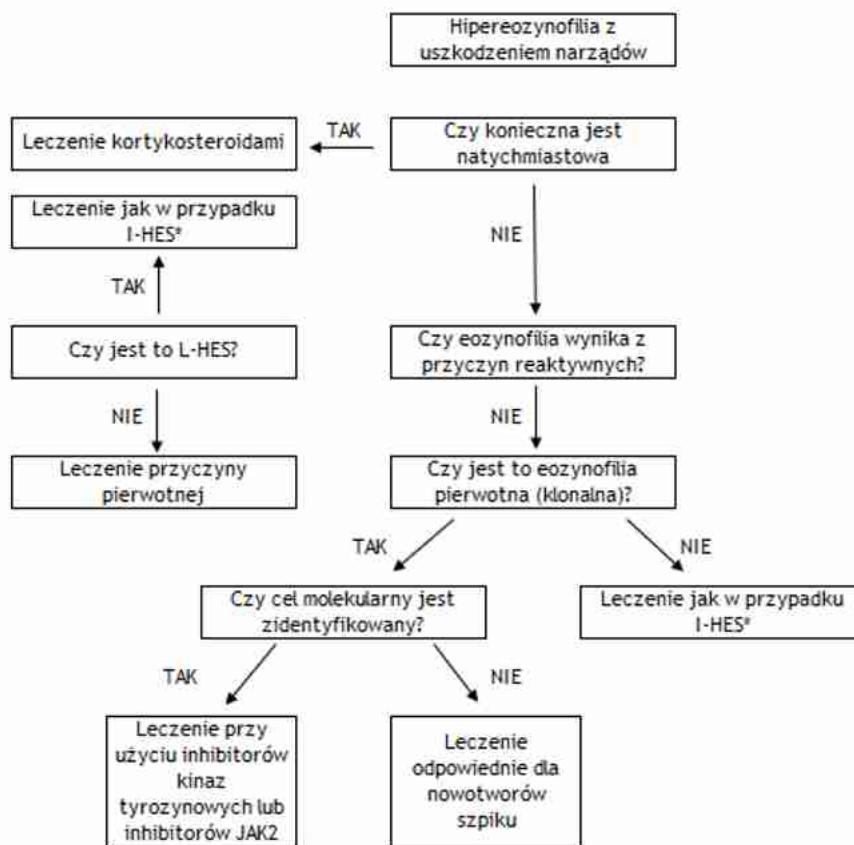
Schemat leczenia HES zależy od jego etiologii i wariantu choroby. W przypadku wtórnego typu HES kluczowe jest zdiagnozowanie przyczyny reaktywnej hipereozynofilii i wdrożenie terapii pozwalającej na jej eliminację. Pacjenci, u których liczba eozynofiliów nie przekracza 5 000/ $\mu$ l i u których nie obserwuje się zmian narządowych, nie wymagają szybkiej cytoredukcji. Jeśli jednak eozynofilia jest większa niż 5 000/ $\mu$ l, stosuje się kortykosteroidy (najczęściej prednizon), aby jak najszybciej zredukować liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi. Oprócz kortykosteroidów do leków stosowanych w HES zaliczyć można:

- inhibitory kinaz tyrozynowych, np. imatynib, ruksolitynib, sofarenib,
- leki cytotoksyczne, immunosupresyjne i immunostymulujące, np. hydroksykarbamid i interferon  $\alpha$ ,
- przeciwciała monoklonalne, np. mepolizumab, reslizumab, benralizumab, omalizumab i alemtuzumab.

Stosowane są również schematy chemioterapeutyczne, np. Hyper-CVAD [Klion 2022, Szczeklik 2022, Stella 2021].

Należy podkreślić, że w obecnie w Polsce nie ma terapii zarejestrowanej i refundowanej w leczeniu HES. Leki wykorzystywane w terapii HES stosowane są off-label, a ze względu na brak refundacji całość kosztów leczenia podstawowego ponoszą pacjenci.

Schemat 1 przedstawia algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku eozynofilii. Z kolei w Tab. 6 przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w chorobach przebiegających z eozynofilią, z podziałem na warianty HES. Tabela została sporządzona na podstawie wytycznych WHO oraz zaleceń PTOK.



\* Leczenie wariantu I-HES obejmuje glikokortykosteroidy, inhibitory kinaz tyrozynowych, interferon  $\alpha$ , cyklosporynę, azatioprynę, hydroksykarbamid. Szczegółowe wytyczne znajdują się w tabeli Tab. 7.

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku eozynofilii [BSH 2017].

Tab. 6. Schematy terapeutyczne stosowane w HES [Klion 2022, Shomali 2022, PTOK 2020].

Jednostka chorobowa	Leczenie
I-HES	1. linia: kortykosteroidy 2. linia: hydroksykarbamid lub interferon $\alpha$ 3. linia: imatynib, kladrybina, etopozyd, winkrystyna
Nowotwory z rearanżacją genu PDGFR $\alpha$	1. linia: imatynib albo nilotynib lub dazatynib w przypadku oporności
Nowotwory z rearanżacją PDGFR $\beta$	1. linia: imatynib albo nilotynib lub dazatynib w przypadku oporności
Nowotwory z rearanżacją FGFR1	1. linia: schematy jak w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej lub szpikowej: chemioterapia schematem Hyper-CVAD procedura AlloHSCT ratunkowo: midostauryna
CEL-NOS	1. linia leczenia: hydroksykarbamid lub interefon $\alpha$



Jednostka chorobowa	Leczenie
	2. linia: imatynib, cytarabina, AlloHSCT
L-HES	1. linia: kortykosteroidy 2. linia: interferon $\alpha$
M-HES bez rearanzacji PDGFR $\alpha$ /B i FGFR1	1. linia: hydroksykarbamid, często stosowany w kombinacji z kortykosteroidami lub interferonem $\alpha$ W przypadkach opornych do rozważenia wyższe dawki imatynibu.

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.08.2023 r. (aktualizacja wyszukiwania - 02.12.2024 r.). Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology z roku 2024 (SIAAIC),
- French Healthcare Network for Rare Immune Hematological Diseases (MaRIH) z roku 2023,
- World Health Organization z roku 2022 oraz z roku 2024,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z roku 2020,
- National Cancer Institute z roku 2019,
- British Society for Haematology z roku 2017.

Odnaleziono również stanowisko polskiej grupy roboczej dotyczące chorób hipereozynofilowych [Stanowisko grupy roboczej 2024]. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Technologia wnioskowana zaznaczona jest kolorem zielonym.

Tab. 7. Przegląd interwencji zgodnych z wytycznymi praktyki klinicznej.

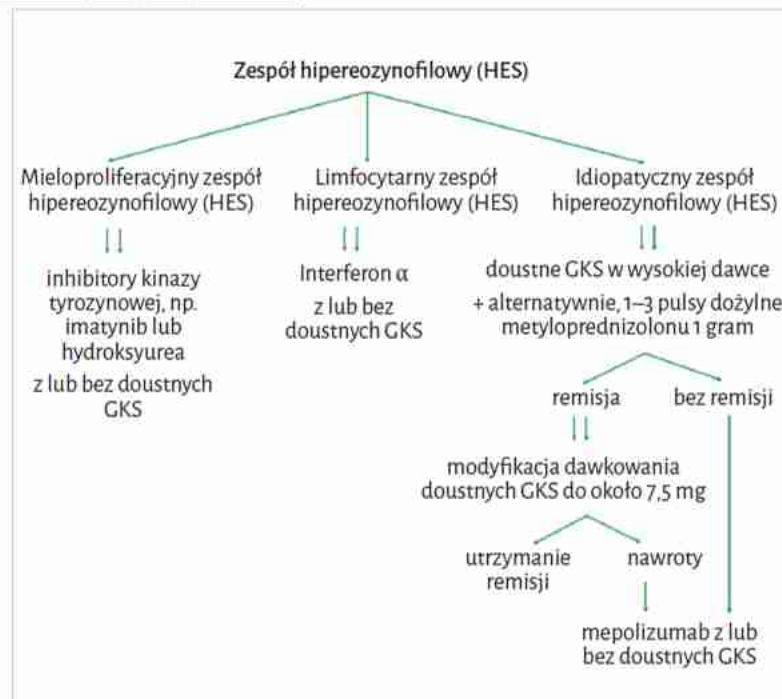
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Stanowisko grupy roboczej w sprawie diagnozy i podejścia terapeutycznego w chorobach hipereozynofilowych	M-HES i L-HES wymagają różnych podejść terapeutycznych i powinny być leczone przez zespół interdyscyplinarny, w tym hematologa, zazwyczaj przy użyciu terapii celowanej, leków cytoredukcyjnych, doustnych glikokortykosteroidów (GKS) oraz opieki wspomagającej w przypadku zaangażowania narządów, szczególnie serca i płuc. W przypadku niemieloidalnego HES przez wiele lat standard leczenia obejmował GKS oraz terapię cytotoksyczną/immunosupresyjną, podobnie jak w przypadku M-HES. Jednak brak jest wiarygodnych danych na temat skuteczności cytotoksycznej/immunosupresyjnej w tej postaci choroby. Dlatego nie zaleca się standardowego stosowania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych, takich jak hydroksyurea, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat i cyklofosfamid w L-HES, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę ich istotne działania niepożądane, podobnie jak długotrwałe stosowanie wysokich dawek GKS.

Jednak w przypadku pacjentów z aktywną chorobą i ciężkimi manifestacjami zagrożenia organów lub życia, gdy nie jest możliwe rozróżnienie między I-HES a EGPA, zalecamy podejście terapeutyczne odpowiednie dla EGPA.

Dla pacjentów z nowo występującym i aktywnym I-HES, które nie spełnia kryteriów EGPA, zalecamy początkową terapię wysoką dawką systemowych GKS. W szczególnie ciężkich przypadkach leczenie można rozpocząć od 1-3 dożylnych pulsów 1 g metylprednizolonu (zgodnie z zaleceniami klinicznymi), a następnie przejść na doustne GKS i stopniowo zmniejszać do 7,5 mg prednizonu (lub ekwiwalentu) lub mniej przez 4-5 miesięcy leczenia. Jeśli choroba nawrotowa wystąpi podczas zmniejszania dawki GKS lub jest oporna na GKS, zaleca się dodanie mepolizumabu do doustnych GKS. Mepolizumab wykazał skuteczność w leczeniu odpornej i nawrotowej HES (z wykluczeniem HES mieloproliferacyjnego) w badaniach RCT. W przypadku HES zalecana dawka wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Obecnie taka terapia jest możliwa w Polsce tylko w ramach dostępu awaryjnego do technologii lekowych (RDTL) za zgodą Narodowego Funduszu Zdrowia. Mepolizumab, z lub bez doustnych GKS w niskiej dawce, jest również zalecany w terapii podtrzymującej w HES.

HES jest chorobą ogólnoustrojową i wymaga współpracy wielu specjalistów, w tym pulmonologów, laryngologów, nefrologów, reumatologów, kardiologów i neurologów, w celu optymalizacji leczenia objawowego zaatakowanych narządów.

Schemat terapeutyczny w HES:



Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology 2024 (Włochy)

1) Konwencjonalne metody leczenia:

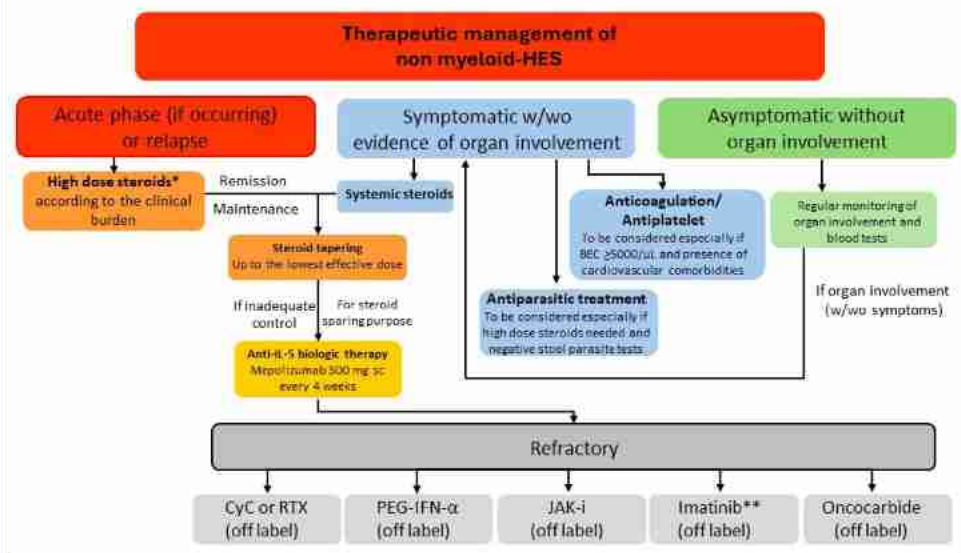
- 1. linia leczenia w przypadku pacjentów z idiopatycznym zespołem hipereozynofilowym: kortykosteroidy (np. prednizon w dawce 1 mg/kg);
- imatynib - ostateczna metoda terapii w przypadku nowotworów PDGFRα/B przebiegających z eozynofilią (dawka 100-400 mg/dzień);
- dodatkowe strategie leczenia obejmują hydroksymocznik, interferon-α, leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe oraz allogeniczny przeszczep szpiku kostnego/komórek macierzystych krwi obwodowej.

2) Terapie biologiczne:

- w przypadku długotrwałego stosowania kortykosteroidów istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub rozwinięcia oporności na leki;
- **mepolizumab** w dawce 300 mg/4 tygodnie jest pierwszą terapią biologiczną zatwierdzoną do leczenia HES;
- inne leki biologiczne ukierunkowane na IL-5 - reslizumab, benralizumab i depemokimab.

W przypadku diagnozy HES, konieczne jest rozpoczęcie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w celu wywołania remisji i/lub przeciwdziałania lub ograniczenia nieodwracalnego uszkodzenia narządów. Jednak połączenie leczenia steroidami z terapią bardziej ukierunkowaną może być pomocne we wspieraniu funkcji określonych narządów lub przeciwdziałaniu konsekwencjom ich uszkodzenia. Na przykład, jeśli wystąpi niewydolność serca, zaleca się stosowanie tradycyjnych strategii, w tym leków przeciwko nadciśnieniu, moczopędnych, beta-blokerów lub innych zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

#### Schemat postępowania terapeutycznego w HES:



French Healthcare Network for Rare Immune Hematological Diseases (MaRIH) 2023 (Francja)

#### 1. Idiopatyczny wariant HES:

- 1. linia: kortykosteroidy w dawce 0,5-1 mg/kg mc. na dobę, najczęściej prednizon; możliwość zastąpienia kortykosteroidami działającymi miejscowo,
- w stanach ostrych zaprzestanie leczenia kortykosteroidami może nastąpić po kilku tygodniach. W przypadku choroby przewlekłej sugeruje się stosowanie kortykosteroidów przez okres około 12 miesięcy,
- 2. linia: **mepolizumab** podawany podskórnie w dawce 300 mg w ciągu miesiąca,
- 3. linia:
  - i. interferon  $\alpha$  - zaleca się rozpoczęcie od niskich dawek np. 45  $\mu\text{g}$  tygodniowo w postaci iniekcji podskórnej i stopniowe zwiększanie dawki,
  - ii. hydroksykarbamid - rozpoczęcie terapii od dawki 1 g na dobę, w zależności od efektów dawka może być zwiększona do 2 g,

	<ul style="list-style-type: none"> <li>iii. imatynib - 400 mg na dobę; jeśli leczenie nie wykazało skuteczności po miesiącu od wprowadzenia imatynibu, lek powinien zostać zastąpiony innym lekiem niesteroidowym,</li> <li>iv. cyklosporyna, metotreksat i mykofenolan mofetylu - ograniczone dowody.</li> </ul> <p>2. Limfocytowy wariant HES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. linia: kortykosteroidy, głównie prednizon w dawce 0,5-1 mg/kg mc. na dobę; możliwość zastąpienia kortykosteroidami działającymi miejscowo,</li> <li>• 2. linia: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. interferon <math>\alpha</math> - zaleca się rozpoczęcie od niskich dawek np. 45 <math>\mu</math>g tygodniowo w postaci iniekcji podskórnej i stopniowe zwiększanie dawki,</li> <li>ii. mepolizumab.</li> </ul> </li> <li>• 3. linia: romidepsyna, mogamulizumab, inhibitory JAK, cyklosporyna, metotreksat i mykofenolan mofetylu - ograniczone dowody.</li> </ul> <p>3. Wtórny wariant HES (inny niż L-HES):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat leczenia dostosowuje się do reaktywnej przyczyny HES, np. odstawienie leku powodującego reakcję alergiczną, leczenie przeciwpasożytnicze,</li> <li>• w fazie ostrej, niezależnie od przyczyny reaktywnej, można zastosować leczenie kortykosteroidami, jednak zaleca się, żeby nie trwało ono dłużej niż 3 miesiące.</li> </ul> <p>4. Hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu (HEUS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku pacjentów bezobjawowych, u których eozynofilia nie przekracza 5000/<math>\mu</math>l nie zaleca się rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p>5. Leczenie w nagłych wypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w sytuacjach zagrażających życiu pacjenta lub gdy istnieje ryzyko trwałego i nieodwracalnego upośledzenia funkcji narządu, zaleca się stosowanie kortykosteroidów (prednizon w dawce 1 mg/kg mc. na dobę),</li> <li>• w przypadku braku odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, w oczekiwaniu na poznanie etiologii zaburzenia, możliwe jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. hydroksykarbamidu - 15-20 mg/kg mc. na dobę,</li> <li>ii. imatynibu - 400 mg na dobę,</li> <li>iii. inhibitorów JAK, gdy podejrzewany jest klonalny wariant HES i imatynib nie wykazał skuteczności,</li> <li>iv. leków biologicznych anti-IL5 i anti-IL5R.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>World Health Organization 2024 i 2022</b></p>	<p>Ze względu na znaczną spójność wytycznych z 2022 roku i 2024 roku, omówiono je wspólnie.</p> <p>1. HES i CEL-NOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. linia: kortykosteroidy (najczęściej prednizon) w dawce 1 mg/kg mc na dobę ,</li> <li>• kortykosteroidy można odstawić, gdy eozynofilia zmniejszy się do poziomu 1500/<math>\mu</math>l,</li> <li>• w przypadku nawrotu objawów, wystąpienia oznak uszkodzenia narządów i/lub znacznego wzrostu eozynofilii przy dawce kortykosteroidów przekraczającej 10 mg na dobę, zaleca się wprowadzenie innych leków.</li> <li>• 2. linia:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. hydroksykarbamid - może być stosowany w połączeniu z kortykosteroidami lub samodzielnie u pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami było nieskuteczne; dawka początkowa wynosi 500-1000 mg na dobę,</li> <li>ii. interferon <math>\alpha</math> - u pacjentów, u których nie zaobserwowano efektów leczenia prednizonem i/lub hydroksykarbamidem lub w połączeniu z kortykosteroidami jako lek pozwalający zmniejszyć ich dawkę.</li> </ul> <p>Do tej pory nie opracowano dokładnych zaleceń co do dawkowania interferonu <math>\alpha</math>, w związku z tym schemat leczenia powinien być ustalany indywidualnie. Najczęściej terapię interferonem <math>\alpha</math> rozpoczyna się od 1 miliona jednostek trzy razy w tygodniu (1 mln j.m./tiw), podawanych formie w iniekcji podskórnej. Dawka jest stopniowo zwiększana do 3-4 mln j.m./tiw.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. linia: imatynib (najczęściej w wysokich dawkach &gt;400 mg na dobę), winkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd, 2-chloro-2'-deoksyadenozyna, cytarabina, cyklosporyna A .</li> </ul> <p>2. Wariant limfocytowy hipereozynofilii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. linia: kortykosteroidy,</li> <li>• 2. linia: interferon <math>\alpha</math>, mepolizumab, leki immunosupresyjne .</li> </ul> <p>3. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu HES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwciała anti-IL5: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) mepolizumab - zatwierdzony przez FDA w leczeniu I-HES u pacjentów powyżej 12 roku życia,</li> <li>ii) reslizumab i benralizumab - zatwierdzone w leczeniu astmy eozynofilowej; trwają badania kliniczne oceniające skuteczność w leczeniu HES.</li> </ul> </li> <li>• Przeciwciała anti-CD52 - alemtuzumab - do tej pory skuteczność leczenia była oceniana jedynie w przypadku I-HES.</li> </ul> <p>4. Transplantacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych przeprowadza się u pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby. Pomimo skuteczności w indywidualnych przypadkach, rola procedury alloHSCT w leczeniu HES nie została jeszcze w pełni ustalona.</li> </ul> <p>5. Leczenie podtrzymujące i chirurgiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leukafereza - powoduje przejściowe zmniejszenie liczby eozynofilii i leukocytów, jednak nie jest uważana za skuteczną terapię podtrzymującą,</li> <li>• splenektomia - wykonywana w przypadku bólu brzucha i zawatu śledziony, nie jest jednak uznawana za standardową procedurę,</li> <li>• operacje kardiochirurgiczne - wykonywane w przypadku zwłóknienia i niewydolności serca.</li> </ul>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020</p>	<p>1. CEL-NOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. linia leczenia: hydroksykarbamid lub interferon <math>\alpha</math>,</li> <li>• 2. linia: imatynib, Ara-C, badania kliniczne, przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</li> </ul> <p>2. HES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. linia: kortykosteroidy (1 mg/kg mc.)</li> <li>• 2. linia: hydroksykarbamid lub interferon <math>\alpha</math></li> <li>• 3. linia: imatynib, kładrybina, etopozyd, winkrystyna, badania kliniczne (np. mepolizumab czy alemtuzumab), przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</li> </ul>

	<p>3. Hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez leczenia, do rozważenia kortykosteroidy, gdy eozynofilia jest większa niż 5g/l</li> </ul>
<p>National Cancer Institute 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>1. HES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroidy,</li> <li>• hydroksykarbamid, cyklofosfamid i winkrystyna,</li> <li>• interferon <math>\alpha</math>.</li> </ul> <p>Opisy przypadków sugerują objawową odpowiedź na mesylan imatynibu u pacjentów z HES, którzy nie zareagowali na konwencjonalne opcje (poziom dowodów C3). Wykazano, że HES z translokacją fuzyjnej kinazy tyrozynowej FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> reaguje na mesylan imatynibu w niskich dawkach.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A1: Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (RCT) (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z przeżyciem całkowitym (OS) z określonym punktem początkowym, umieralnością ze wszystkich przyczyn lub umieralnością z przyczyn specyficznych jako punktami końcowymi.</li> <li>• A2: Metaanaliza badań RCT z OS z określonym punktem początkowym, umieralnością ze wszystkich przyczyn lub umieralnością z przyczyn specyficznych jako punktami końcowymi.</li> <li>• A3: Badanie RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z jakością życia (dane odpowiednio zebrane, klinicznie istotne i dokładnie ocenione) jako punktem końcowym.</li> <li>• B1: RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci różnic w przeżyciu wolnym od zdarzeń (EFS), przeżyciu wolnym od nawrotu choroby (RFS), przeżyciu wolnym od choroby (DFS) lub przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS).</li> <li>• B2: Metaanaliza badań RCT z EFS, DFS, PFS lub starannie ocenioną jakością życia jako punktem końcowym.</li> <li>• B3: RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w punkcie A3.</li> <li>• B4: Niezrandomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, w tym punkt końcowy w postaci OS z określonym punktem początkowym, umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z przyczyn specyficznych, dokładnie ocenionej jakości życia, EFS, DFS, PFS lub różnic w odpowiedzi guza.</li> <li>• C1: Serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, z punktem końcowym w postaci OS z określonym punktem początkowym, umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z przyczyn specyficznych lub dokładnie ocenionej jakości życia.</li> <li>• C2: Serie przypadków lub inne badania obserwacyjne z różnicami EFS, RFS, DFS lub PFS jako punktami końcowymi.</li> <li>• C3: Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, z punktem końcowym w postaci wskaźnika odpowiedzi guza lub jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3.</li> <li>• D: Niepotwierdzone doświadczenie lub opinia eksperta.</li> </ul>
<p>British Society for Haematology 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>1. Leczenie w nagłych wypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci wymagający leczenia ratunkowego z powodu ciężkiej lub zagrażającej życiu eozynofilii powinni otrzymać wysokie dawki kortykosteroidów (stopień 1B),</li> <li>• pacjenci otrzymujący kortykosteroidy, u których istnieje ryzyko wystąpienia strongyloidozy, powinni otrzymywać jednocześnie iwermektynę (stopień 1B),</li> <li>• w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu zajęcia narządów, leczenie należy rozpocząć od dożylnego podania metyloprednizolonu w dawce 1 mg/kg mc. na dobę. W przeciwnym razie, sugeruje się podanie doustnie prednizolonu w dawce 0,5-1 mg/kg mc. na dobę przez okres 1-2 tygodni. W przypadku skrajnej eozynofilii można rozważyć jednoczesne podawanie allopurynolu przez krótki okres,</li> </ul>

- dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać przez okres 2-3 miesięcy do najniższej możliwej dawki podtrzymującej.
2. Limfocytowy wariant HES:
- pacjenci z L-HES mogą być leczeni w taki sam sposób jak pacjenci z I-HES (stopień 2B).
3. Idiopatyczny wariant HES:
- pierwszą linią leczenia pacjentów z I-HES jest zastosowanie kortykosteroidów.
  - u pacjentów z idiopatycznym HES, u których leczenie kortykosteroidami nie jest skuteczne lub którzy wymagają długotrwałej terapii kortykosteroidami albo nie mogą przyjmować kortykosteroidów, należy rozważyć zastosowanie:
    - i) imatynibu - dawka 400 mg na dobę przez 4-6 tygodni,
    - ii) interferonu  $\alpha$  - zalecana dawka nie została jeszcze zdefiniowana (może ona wynosić 1-5 mln j.m./m<sup>2</sup>/dobę),
    - iii) cyklosporyny - brak zdefiniowanej dawki początkowej, zazwyczaj dawka jest stopniowo zmniejszana po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej,
    - iv) azatiopryny - zalecana dawka początkowa to 1-3 mg/kg mc. na dobę, niższe dawki początkowe należy rozważyć u pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby lub u otrzymujących jednocześnie allopurynol,
    - v) hydroksykarbamidu - dawka 0,5-3 m na dobę,
    - vi) innych leków mielosupresyjnych: winkrystyny, cyklofosfamidu, etopozydu, kładrybiny i cytarabiny (ograniczone dowody na skuteczność),
    - vii) przeciwciał monoklonalnych takich jak mepolizumab, reslizumab, alemtuzumab, najlepiej jako element badań klinicznych (stopień 2B).
4. Rola procedury HSCT:
- alloHSCT należy rozważyć w przypadkach z klonalną eozynofilią z rearanżacją FGFR1, u pacjentów z przewlekłą białaczką eozynofilową, inaczej nieokreśloną i pacjentów z HES opornych na leczenie i nietolerujących terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych lub terapii eksperymentalnych, lub u których obserwuje się postępujące uszkodzenie narządów (stopień 2C).

#### Określenie siły rekomendacji:

- Silne (stopień 1): Silne zalecenia (stopień 1) są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają szkody i obciążenia. Zalecenia stopnia 1 mogą być stosowane u większości pacjentów. Interpretowane jako "zalecane".
- Słabe (stopień 2): W przypadku, gdy stopień korzyści jest mniej pewny, wydawane jest słabsze zalecenie stopnia 2. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego stosowania u poszczególnych pacjentów. Interpretowane jako "sugerowane".

#### Określenie jakości dowodów:

- (A) - wysoka: Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania wpłynęły na pewność szacowania efektu. Obecne dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.
- (B) - umiarkowana: Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, niedokładność, szerokie przedziały ufności lub błędy metodologiczne np. brak zaślepienia) lub z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne oszacowania wielkości efektu leczenia lub wykazanie gradientu dawka-odpowiedź).
- (C) - niska: Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. Aktualne dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii.

Wnioskowana technologia medyczna jest wymieniana w kilku wytycznych i rekomendacjach. Wytyczne polskiej grupy roboczej w sprawie leczenia chorób hipereozynofilowych wskazują na użycie mepolizumabu (z lub bez glikokortykosteroidów) jako 2. linii terapii w przypadku braku remisji lub nawrotu choroby. Wytyczne te wskazują, że w Polsce mepolizumab jest obecnie dostępny wyłącznie w ramach RDTL. W rekomendacji SIAAIC z 2024 roku mepolizumab został wymieniony jako terapia biologiczna stosowana w 2. linii leczenia niemieloidalnego HES. W przypadku wytycznych MaRIH z 2023 r. mepolizumab rekomendowany jest w 2. linii terapii zarówno idiopatycznego jak i limfocytowego HES. WHO w 2024 i 2022 r. zalecał stosowanie go u pacjentów powyżej 12 roku życia w 2. linii leczenia L-HES. PTOK w wytycznych z 2020 r. wymienia mepolizumab jako terapię stosowaną w 3. linii leczenia HES (spowodowane jest to najprawdopodobniej czasem publikacji wytycznych - w tym okresie mepolizumab przechodził jeszcze etap badań klinicznych). British Society for Haematology w 2017 r. sugerowała stosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów z idiopatycznym HES, u których leczenie kortykosteroidami nie jest skuteczne lub którzy wymagają długotrwałej terapii kortykosteroidami albo nie mogą przyjmować kortykosteroidów. W tym wypadku również lek nie był jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu, dlatego też jakość dowodów została określona jako umiarkowana. Obecność mepolizumabu w wytycznych pochodzących z lat sprzed rejestracji leku we wskazaniu HES wskazuje na jego duży udział w terapii tej choroby.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Zarejestrowane wskazanie to:

- leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej.

W niniejszym wniosku populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem tj. stanowią ją osoby dorosłe chorujące na zespół hipereozynofilowy. Zgodnie z zapisami programu lekowego, kwalifikacja do terapii mepolizumabem przebiega zgodnie z następującymi kryteriami:

- 1) wiek 18 lat i więcej;
- 2) rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego (HES) na podstawie wywiadu hipereozynofilii przebiegającej z uszkodzeniem lub dysfunkcją  $\geq 1$  narządu pod warunkiem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn uszkodzeń, przy czym do rozpoznania hipereozynofilii konieczne jest udokumentowanie w przeszłości lub w momencie przeprowadzenia badania kwalifikującego co najmniej jednego poniższych:
  - a) bezwzględna liczba eozynofiliów  $>1500$  komórek/ $\mu\text{l}$  we krwi obwodowej w dwóch badaniach w odstępie co najmniej jednego miesiąca  
lub
  - b) potwierdzenie tkankowej eozynofilii na podstawie co najmniej jednego z następujących:
    - w badaniu szpiku kostnego odsetek eozynofiliów  $>20\%$  wszystkich komórek jądrzastych,



- rozległy (w opinii patologa) naciek eozynofilowy w badaniu wycinka tkanki,
  - wyraźne odkładanie się białek ziarnistości eozynofilów w badaniu wycinka tkanki;
- 3) niewystarczająca kontrola HES definiowana jako wystąpienie co najmniej dwóch zaostrzeń HES w ostatnim roku, z liczbą eozynofilów  $\geq 1000$  kom./ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do leczenia w programie. Zaostrzenie rozpoznaje się na podstawie nasilenia objawów HES lub  $\geq 2$ -krotnego zwiększenia liczby eozynofilów wymagającego zwiększenia dawki systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia dawki/dodania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu HES;
  - 4) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
  - 5) wcześniejsze leczenie HES obejmujące prednizon lub jego ekwiwalent w dawce  $\geq 10$  mg/d z lub bez leków cytotoksycznych czy immunosupresyjnych przez co najmniej 4 tygodnie;
  - 6) wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią na podstawie badań cytogenetycznych i molekularnych (FIP1L1-PDGFR $\alpha$ );
  - 7) wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią na podstawie biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji szpiku jako badań opcjonalnych (do decyzji lekarza prowadzącego);
  - 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);
  - 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
  - 10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
  - 11) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu stosowania mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowanym HES bez możliwości do zidentyfikowania niehematologicznej przyczyny wtórnej została wydana 17.11.2021 r.

Mepolizumab w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z zespołem hipereozynofilowym (HES) bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej przez okres  $\geq 6$  miesięcy został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 25.09.2020 r.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

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

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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka; EAN 05909991407148 Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz; EAN 05909991407018
<b>Kod ATC</b>	R03DX09
<b>Substancja czynna</b>	<b>Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</b> Każdy 1 ml wstrzykiwacz zawiera 100 mg mepolizumabu <b>Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</b> Każda 1 ml ampułko-strzykawka zawiera 100 mg mepolizumabu
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie uzupełniające u pacjentów z zespołem hipereozynofilowym.
<b>Dawkowanie</b>	Dorośli Zalecana dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórną raz na 4 tygodnie.
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

Źródło: ChPL Nucala

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

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

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

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

Źródło: ChPL Nucala

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

#### Ciężka astma eozynofilowa

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

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

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

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

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

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

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

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

##### Dorośli

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

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

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

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### **Zaburzenia czynności nerek i wątroby**

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

#### **Dzieci i młodzież**

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Sposób podawania**

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

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

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

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

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

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

### **3.1.4 Mechanizm działania**

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

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

Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na

powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **3.1.6 Przedawkowanie**

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

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

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

### **3.1.7 Działania niepożądane**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z HES najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (13%), zakażenia układu moczowego (9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (każde 7%).

#### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

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

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

**Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenie dróg moczowych	
	Zapalenie gardła	
	Pólpasiec**	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	Często
	Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Ból stawów**	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)***	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	
	Gorączka	

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

\*\*Pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

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

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w HES*

W 32-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo 1 pacjent (2%) zgłosił reakcję ogólnoustrojową (inną) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 300 mg (wielogniskowa reakcja skórna) i nie było zgłoszeń od żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

### *Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia w HES*

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. pieczenie, świąd) występowały z częstością 7% u pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg w porównaniu do 4% u pacjentów otrzymujących placebo.

## 3.1.8 Kompetencje personelu

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

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

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

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

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 roku, mepolizumab (Nucala®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

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

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

Tab. 11. Sposób i poziom finansowania mepolizumabu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN].	Cena hurtowa brutto [PLN].	Wysokość limitu finansowania [PLN].	Poziom odpłatności
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	05909991407148	4212,00	4464,72	4464,72	bezpłatny
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991246617	4212,00	4464,72	4464,72	bezpłatny
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	4212,00	4464,72	4464,72	bezpłatny

## 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla mepolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania mepolizumabu ze środków publicznych w leczeniu zespołu hipereozynofilowego.

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

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

Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

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

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla mepolizumabu

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

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych mepolizumabu o leczenie dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES).



## **3.5 Rekomendacje refundacyjne**

### **3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT**

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pacjentów z zespołem hipereozynofilowym przedstawiono w Tab. 13. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6.12.2024 roku.

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

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2024 z dnia 28 października 2024 r.  Rekomendacja nr 121/2024 z dnia 5 listopada 2024 r.	Nucala (mepolizumab)	Program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”	<p>SRP 114/2024</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,</li> <li>Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazane jest dodanie do definicji adekwatnej odpowiedzi dodatkowego zapisu „brak nowych objawów choroby”, zgodnie z definicją odpowiedzi na leczenie w wytycznych EULAR 2024,</li> <li>wskazane jest dodanie do zapisu, że „zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu wynosi 300 mg i jest podawana podskórnie raz na 4 tygodnie” informacji, iż „dawkowanie leku Nucala u pacjentów pediatrycznych w wieku powyżej 6 lat powinno być zgodne z ChPL”.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Problem decyzyjny Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (EGPA,) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu</p>	<p>REK 121/2024</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) (ICD-10: M30.1)” pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego mechanizmu RSS zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej technologii tj. zwrotu poniesionych kosztów leczenia mepolizumabem po przekroczeniu wielkości populacji oszacowanej w analizie wpływu na budżet.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Ocena dotyczy leczenia mepolizumabem pacjentów w wieku <math>\geq 6</math> lat z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń. Produkt leczniczy Nucala jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ciężkiej astmy oraz programu obejmującego leczenie zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Na podstawie wyników analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie MIRRA, w grupie mepolizumabu (MEPO+SoC) w porównaniu z placebo (PLC+SoC), stwierdzono przewagę w zakresie wyników pierwszorzędowych istotnych klinicznie punktów końcowych tj. większej łącznej liczby tygodni remisji (<math>\geq 24</math> tyg.: OR=12,80 [95% CI: 2,85; 57,53]) oraz wyższego odsetka uczestników, którzy uzyskali remisję choroby (OR = 15,78 [95% CI: 3,54; 70,43]). Ponadto, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MEPO+SoC i PLC+SoC w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa terapii. Nie stwierdzono natomiast wpływu leczenia MEPO na poprawę jakości życia pacjentów. Trzy z czterech odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, wydanych w innych krajach były pozytywne w zakresie zasadności finansowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu (HAS, PHARMAC, G-BA).</p>

			<p>pokarmowego. Choroba występuje rzadko, w Europie zapadalność na EGPA ocenia się na 0,3-3,7/mln osób, a chorobowość na 10,7-14/mln mieszkańców. Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek &gt;65 lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego. Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9%, z 1 czynnikiem - 20%, a z 2 i więcej - 40%. Czynnikiem stwarzającym większe ryzyko nawrotu są obecność przeciwciał ANCA i eozynofilia wstępna. Główną przyczyną śmierci w EGPA są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa. Mimo leczenia, następstwa neurologiczne rzadko ustępują całkowicie.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT MIRRA mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia mepolizumabem (MEPO) + SoC w porównaniu z PLC + SoC, u pacjentów z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie postacią EGPA wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z analiz post hoc (2 publikacje: Steinfeld 2019 oraz Terrier 2023). Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono 7 badań potwierdzających skuteczności mepolizumabu w praktyce klinicznej, tj. Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021 oraz 6 przeglądów systematycznych tj. Kouverianos 2023, White 2023, Bala 2020, Moiseev 2020, Pradhan 2019, Faverio 2018. W badaniu MIRRA stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej MEPO + SoC vs PLC + SoC w zakresie większości ocenianych parametrów oceny końcowej, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu <math>\leq</math> 4 mg/dobę, dla remisji trwających &gt; 24 tyg. i &gt; 36 tyg.,</li> <li>• remisja definiowana jako BVAS=0 i dawka prednizolonu/prednizonu <math>\leq</math> 7,5 mg/dobę, dla remisji trwających &gt; 36 tyg.,</li> <li>• odsetek uczestników z remisją w 36. i 48. tygodniu,</li> </ul>	<p>Wzięto również pod uwagę, że w wytycznych klinicznych zaleca się stosowanie mepolizumabu u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA (EULAR 2024, ACR 2021, Emmi 2023). Jednocześnie aktualnie dostępne leki (rytuksymab, cyklofosfamid) wykorzystywane w terapii EGPA są stosowane off-label.</p>
--	--	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek uczestników z remisją w ciągu pierwszych 24. tygodni i utrzymaną remisją do 52. tygodnia,</li> <li>• czas do pierwszego nawrotu EGPA,</li> <li>• liczba uczestników w każdej kategorii średniej dziennej dawki prednizolonu/prednizonu od 48. do 52. tygodnia dla dawek 0 i &gt;0-4 mg,</li> <li>• częstość wszystkich i poważnych nawrotów EGPA w okresie badania.</li> </ul> <p>W grupie stosującej MEPO + SoC vs PLC + SoC krótszy (choć nie uzyskano istotności statystycznej) był czas do pierwszego poważnego nawrotu EGPA (zdefiniowanego jako zdarzenie zagrażające narządom lub życiu lub BVAS <math>\geq</math> 6 lub nawrót astmy lub objawów pochodzących z zatok wymagający hospitalizacji).</p> <p>Nie odnotowano istotnych różnic między grupami, jeśli chodzi o zmianę jakości życia w czasie trwania badania oraz bezpieczeństwo leczenia (tj. dodanie mepolizumabu do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia dotychczasowego profilu bezpieczeństwa).</p> <p>Odnalezione wytyczne towarzystw naukowych rekomendują stosowanie w populacji pacjentów zdefiniowanej zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, tj. z nawracającym lub opornym na leczenie EGPA pomimo stosowania leczenia podtrzymującego i/lub leczenia indukującego remisję wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca dokonał zestawienia kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapii dodanej do standardowej opieki ze standardową opieką. Komparator stanowi terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, chlorochina) w rocznym horyzoncie czasowym.</p> <p>W analizie wpływu na budżet przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku. Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą mepolizumabu w ramach UPL, który będzie obserwowany w rzeczywistości i tym samym niepewność, czy przyjęty w analizie horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).</p> <p>Główne argumenty decyzji</p>	
--	--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach naukowych;</li> <li>• Rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu (ACR 2021, Emmi 2023, EULAR 2024);</li> <li>• Jednoznacznie pozytywne opinie ankietowanych ekspertów klinicznych wynikające z ich własnego doświadczenia w stosowaniu leku;</li> <li>• Pozytywne (HAS 2023, PHARMAC 2024) i warunkowo pozytywne (projekt rekomendacji CADTH 2024) rekomendacje refundacyjne innych krajów europejskich.</li> </ul>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2024 z dnia 10 czerwca 2024 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 57/2024 z dnia 5 lipca 2024 r.</p>	Nucala (mepolizumab)	<p>Program lekowy „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”</p>	<p>SRP 54/2024</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148;</li> <li>• Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018;</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowania RSS zapewniającego efektywność kosztową terapii względem leczenia standardowego.</li> </ul> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wymagane jest ujednoczenie wskazań do terapii dupilumabem i mepolizumabem w odniesieniu do liczby wymaganych zabiegów,</li> <li>• w zakresie badań kwalifikujących do leczenia należy uwzględnić konsultację alergologiczną lub laryngologiczną w zależności od tego, przez którego specjalistę będzie realizowany program oraz uściślić kwestię zastosowania badania TC zatok (co najmniej 6 mies. przed włączeniem do PL), czy wykonywane jest celem identyfikacji polipów czy też nieskuteczności zabiegu operacyjnego.</li> </ul> <p>Uzasadnienie:</p>	<p>REK 57/2024</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w programie lekowym B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.156 drugiej opcji terapeutycznej - mepolizumabu - na innych warunkach niż refundowanego od kwietnia 2024 r. dupilumabu. Kluczowa różnica między kryteriami włączenia polega na wymaganej liczbie przeprowadzonych uprzednio zabiegów operacyjnych (stan zaawansowania choroby), tj. co najmniej 2 zabiegi dla dupilumabu i co najmniej 1 zabieg dla mepolizumabu. Jednocześnie nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla zastosowania takiego rozgraniczenia zarówno w dowodach naukowych, jak i wytycznych postępowania klinicznego. Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne. Ponadto mepolizumab jest finansowany w programie B.44 związanym z leczeniem ciężkiej astmy (niejednokrotnie współistniejącej z zapaleniem zatok przynosowych) od 2017 roku, z terapii skorzystało łącznie 1 206 pacjentów za łączną kwotę ok. 90 mln zł.</p>

			<p><b>Problem decyzyjny</b></p> <p>Dotyczy oceny leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”. Pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz płukanie jam nosa roztworem soli. Jeżeli ww. leczenie jest niewystarczające do uzyskania kontroli choroby, zaleca się krótkoterminowy cykl doustnych GKS, które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami. Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego [pogorszenie wyników w zakresie skali VAS (<math>\geq 5</math>) czy SNOT-22 (<math>\geq 40</math>)]. Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZP z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia.</p> <p><b>Dowody naukowe</b></p> <p>Wyniki badania SYNAPSE potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u chorych z PZZPzPN w stosunku do placebo. Wyniki przeglądu systematycznego (Cai 2022) oraz przeglądu z metaanalizą sieciową (Oykhman 2022) wskazują na przewagę stosowania dupilumabu w omawianej grupie chorych, jednak autorzy podkreślają, że mepolizumab jest opcją terapeutyczną w szczególności dla pacjentów, którzy mogą nie reagować na dupilumab lub u których występują specyficzne przeciwwskazania. Wyniki RWE (Dominguez-Sosa 2023, Dorling 2024) dot. bezpieczeństwa terapii mepolizumabem i dupilumabem w populacji dorosłych z PZZPzPN wskazują na korzystne parametry zarówno w kontekście skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem.</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (MEPO) opiera się na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo w randomizowanym badaniu SYNAPSE oraz porównaniu pośrednim względem technologii opcjonalnej – dupilumab. Ze względu na czas wydawania niniejszej rekomendacji aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych uznaje się za podstawowy, w związku z czym pod uwagę wzięto wnioski z porównań pośrednich. Wykazano, że mepolizumab nie stanowi wyróżniającej opcji terapeutycznej, porównania wskazują na większy efekt terapeutyczny z zastosowania dupilumabu. Autorzy analiz sugerowali, że mepolizumab może być opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na leczenie dupilumabem.</p> <p>Analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym wykazała, że mepolizumab z uwzględnieniem propozycji RSS, ceny efektywnej dupilumabu oraz przyjęcia założenia o tożsamym efekcie terapeutycznym (pomimo faktu, że porównanie pośrednie sugeruje pewne różnice efektu) jest tańszą opcją terapeutyczną.</p> <p>W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych wskazywano m.in. na warunek obniżenia kosztu leku oraz na brak danych umożliwiających porównanie mepolizumabu względem dupilumabu.</p> <p>Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny wskazuje na możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ujednoczenia wskazań, rozumianych jako dostępność do terapii dupilumabem i mepolizumabem z jednoczesnym zwróceniem szczególnej uwagi na znaczący wpływ funkcjonującego zawężenia do 2 zabiegów (ograniczenie do 1/3 populacji);</li> <li>2. mając na względzie rozszerzenie katalogu finansowanych wskazań dla mepolizumabu oraz znacząco wzrastające koszty ponoszone w programie B.44 uznaje się za zasadne wprowadzenie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika.</li> </ol>
--	--	--	---	--

			<p>Towarzystwa naukowe w zakresie opcji terapeutycznych PZZPzPN wskazują m.in. dupilumab oraz mepolizumab (PTOChGSz/PTA 2023; EUFOREA 2019/2021; ICARRS 2021; EPOS 2020). Jednak to dupilumab jest najczęściej wskazywaną, skuteczną terapią biologiczną u pacjentów z PZZPzPN po nieskutecznej farmakoterapii lub zabiegu operacyjnym, w szczególności z ciężką postacią PZZPzPN (ICAR-RS 2021, EPOS 2020). Polskie wytyczne przedstawiają, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością w PZZPzPN pomimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2 (PTOChGSz/PTA 2023). Jednak należy mieć na uwadze, że ww. dokument zaleceń nie zawiera najnowszych doniesień pochodzących z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, która z aktualnie dostępnych i skutecznych terapii biologicznych powinna być terapią zalecaną.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Zgodnie z analizą wnioskodawcy lek jest nieefektywny kosztowo w stosunku do terapii standardowej. Biorąc pod uwagę stosowanie innych metod leczenia, w tym również leku biologicznego dupilumab w populacji chorych z PZZPzPN, przewiduje się, że refundacja leku mepolizumab wpłynie na wzrost wydatków NFZ.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność w badaniu klinicznym.</li> <li>• Pozytywna opinia ekspertów klinicznych pod warunkiem prawidłowego ustalenia kryteriów włączenia.</li> </ul>	<p>Ponadto Prezes Agencji ze względu na brak możliwości porównania mepolizumabu z dupilumabem na podstawie dostępnych danych sugeruje wprowadzenie monitorowania skuteczności leczenia, a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej - przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich dla obu finansowanych technologii. Powyższe powinno jednoznacznie rozstrzygnąć o kosztach uzyskiwanych efektów zdrowotnych i ich ewentualnej porównywalności. Należy również zwrócić uwagę na charakterystykę populacji docelowych dla tych terapii, pozycjonowanie w schemacie leczenia i możliwość zróżnicowania.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2019 z dnia 9 września 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 11 września 2019 r.</p>	<p>Nucala (mepolizumab)</p>	<p>Pacjenci z eozynofilowym zapaleniem tkanki podskórnej (choroba Wellsa)</p>	<p><u>SRP 284/2019</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nucala (mepolizumab), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiołka à 100 mg, we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada rekomenduje pozytywną opinię o podjęciu próby leczenia eksperymentalnego w trybie procedury RDTL oraz pozytywną opinię co do zastosowania procedury poza zarejestrowanymi wskazaniami, ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak efektów prowadzonego wg wskazań i zaleceń dotychczasowego leczenia,</li> </ul>	<p><u>REK 73/2019</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Nucala (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).</p> <p>Długotrwałe leczenie systemowe w chorobie Wellsa może być konieczne w przypadku wystąpienia rozległych, nawracających i opornych na leczenie zmian. Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, iż terapia immunosupresyjna stanowi podstawę leczenia choroby</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>korzystne i obiecujące, choć nieliczne, obserwacje kliniczne dotyczące efektu stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu,</li> <li>względnie niskie koszty jednostkowe procedury,</li> <li>względnie dobrą tolerancję leku - brak poważnych czy nieodwracalnych efektów ubocznych,</li> <li>oczekiwanie pojawienia się korzystnych efektów leczenia już po pierwszej dawce,</li> <li>możliwość wycofania się z nieskutecznej terapii bez szkody dla pacjenta w trakcie jej trwania.</li> </ul>	<p>Wellsa.</p> <p>Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o dowody niższej wiarygodności, tj. dwa opisy przypadków. Jednocześnie jeden z nich dostępny jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, co może być związane z rzadkim charakterem choroby.</p> <p>Powyższe badania dotyczą łącznie dwóch osób dorosłych z zespołem Wellsa, u których rozpoczęto leczenie mepolizumabem ze względu na wystąpienie współistniejącej astmy eozynofilowej. Po podaniu mepolizumabu obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych oraz normalizację eozynofilii.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 74/2016 z dnia 2 grudnia 2016 r.</p>	Nucala (mepolizumab)	<p>Program lekowy "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)"</p>	<p><u>SRP 124/2016:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”, gdyż brak jest przekonujących danych klinicznych o długoterminowej efektywności i nie jest efektywna kosztowo.</p> <p>W opinii Rady Przejrzystości modyfikacji wymaga również część zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i/lub wyłączenia chorych w oparciu o nie w pełni czuły i swoisty we wnioskowanym wskazaniu parametr, jakim jest liczba eozynofili we krwi, a także o wyniki badań spirometrycznych. Mało precyzyjne są również zapisy odnoszące się do wykluczenia zakażeń pasożytniczych u pacjentów kwalifikowanych do programu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>REK 74/2016:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p> <p>Dostępne dowody naukowe zebrane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w leczeniu astmy eozynofilowej są dobrej jakości, jednak badania przeprowadzono maksymalnie z półtorarocznym okresem obserwacji. Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite. Wyniki badań opublikowanych wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności terapii mepolizumabem nad standardową terapią przeciwastmatyczną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: ocena jakości życia, liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, kontrola objawów astmy oraz zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów.</p> <p>Głównym zdarzeniem niepożądanym (choć bez istotności statystycznej różnic) były zaostrzenia nieastmatyczne i reakcje w miejscu podania (występowały blisko trzykrotnie częściej).</p> <p>Obserwacje długookresowe (faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS z okresem obserwacji: 52 tyg.) wskazały, że zaostrzenia astmy obserwowano jednak u blisko połowy pacjentów, co sugeruje niewystarczającą kontrolę choroby.</p>



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

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

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

			Niezależnie od oceny możliwości wystąpienia działań niepożądanych mała liczba obserwacji długookresowych rzutuje również na możliwość miarodajnej kalkulacji kosztów leczenia z zastosowaniem MEPO w dłuższej perspektywie czasowej. Choć znaleziono w jednej rekomendacji refundacyjnej (CADTH 2016) zalecenie stosowania MEPO jako terapii dodanej do terapii standardowej, to nawet w tej rekomendacji wykazano, że nie jest to postępowanie efektywne kosztowo. Podobna konstatacja znajduje się w negatywnej rekomendacji NICE 2016, choć rekomendację tę należy traktować jako tymczasową wobec nie zakończonego jeszcze w jej ramach procesu konsultacji. Nuala nie jest refundowana z żadnym kraju UE i EFTA uwzględnionym we wniosku refundacyjnym.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 58/2020 z dnia 9 marca roku  Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 30/2020 z dnia 12 marca 2020 r.	Fasenra (benralizumab)	Zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	SRP 58/2020: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 30 mg/ml we wskazaniu: zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72). <u>Uzasadnienie:</u> <i>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</i> Zespół hipereozynofilowy (HES) stanowi rzadką i niejednorodną grupę zaburzeń, definiowaną jako utrzymująca się i wyraźna eozynofilia we krwi i/lub eozynofilia tkankowa związana z szerokim zakresem objawów klinicznych odzwierciedlających uszkodzenie tkanek/narządów wywołane przez eozynofile. Przyczyny eozynofilii są liczne, ale podzielone są na trzy główne kategorie - wtórne (reaktywne), pierwotne i idiopatyczne (BSH 2017). Zespół hipereozynofilowy może przyjmować formę idiopatyczną lub limfocytową (wtórna). Wariant limfocytowy HES (L-HES) jest spowodowany ekspansją wyraźnie klonalnych lub fenotypowo nieprawidłowych limfoidalnych komórek T we krwi obwodowej z wtórną, reaktywną eozynofilią, bez jawnej choroby limfoproliferacyjnej. Rozpoznanie idiopatycznego HES wymaga wykluczenia wszystkich pierwotnych i wtórnych przyczyn hipereozynofilii, a także hipereozynofilii w wariacie limfocytów.	REK 30/2020 Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie opinii</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Fasenra (benralizumab) we wskazaniu zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii podawanym podskórnym benralizumabem w leczeniu zespołu hipereozynofilowego potwierdzonego przewlekłą eozynofilią (Kuang 2019). Bezwzględna redukcję liczby eozynofilii o 50% po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania uzyskano u 9 na 10 pacjentów w grupie otrzymującej benralizumab (BEN) oraz u 3 na 10 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (PLC). Po drugiej części badania, w której wszystkim uczestnikom podawano benralizumab, zaobserwowano odpowiedź kliniczną i hematologiczną u 17 z 19 pacjentów, która utrzymywała się przez 48 tygodni u 14 z 19 pacjentów. U 9 z 14 pacjentów możliwe było odstępianie od leczenia podstawowego.

			<p>Częstość występowania HES nie jest dobrze scharakteryzowana. Korzystając z Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Onkologicznych (wersja 3) i kodując 9964/3 (HES, w tym przewlekła białaczka eozynofilowa), baza danych Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) z lat 2001-2005 ujawniła, że współczynnik zachorowalności dostosowany do wieku wyniósł około 0,036 na 100 000. Aktualnie rokowanie w HES istotnie poprawiło się i obecnie &gt; 80% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania. Jednak HES, o poważnym przebiegu, z liczbą eozynofili &gt; 5000/μl, oporny na leczenie sterydami oraz lekami alternatywnymi, stwarza duże ryzyko wcześniejszego zgonu. Wg danych literaturowych w opornych na leczenie przypadkach HES zgon może nastąpić w ciągu kilku - kilkunastu miesięcy od rozpoznania. W związku z powyższym, w chorobie opornej na standardowe leczenie, o ciężkim przebiegu, z zajęciem różnych narządów, niekiedy wielu, jakość życia chorych jest zła, a ryzyko przedwczesnego zgonu bardzo wysokie.</p> <p>Zlecenie dotyczy pacjenta z dotychczasowym nieskutecznym leczeniem obejmującym glikokortykosteroidy systemowo i wziewnie, mepolizumab oraz leki rozszerzające oskrzela.</p> <p><i>Skuteczność kliniczna i praktyczna</i></p> <p>Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające benralizumab (BEN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji pacjentów z HES, będących w trakcie leczenia podstawowego. W trakcie okresu z randomizacją, 50% redukcja bezwzględnej liczby eozynofili (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiła u większej liczby pacjentów w grupie leczonej benralizumabem niż w grupie placebo (90% vs 30%, p-value = 0,02). W 12 tygodniu u wszystkich pacjentów w ramieniu z benralizumabem została znacząco zmniejszona liczba eozynofili w szpiku kostnym zarówno w odniesieniu do wartości początkowych (p-value = 0,004), jak i w porównaniu do grupy placebo (p-value = 0,04). Podobnie z poziomem bazofili - zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu bazofili w szpiku kostnym w ramieniu z benralizumabem w porównaniu do poziomu wyjściowego (p-value = 0,002), jak i w porównaniu do grupy placebo (p-value &lt; 0,001), a także we krwi (BEN vs PLC p-value=0,014). W 12. tygodniu badania na podobnym poziomie do wyjściowego, zarówno w ramieniu z benralizumabem, jak i z placebo, pozostała liczba komórek tucznych (BEN vs PLC p-value=0,62) oraz poziom tryptazy w surowicy (BEN vs PLC p-value=0,26).</p>	<p>Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w BEN jak i PLC. Dla produktu Fasenna nie zarejestrowano bardzo często występujących działań niepożądanych. Z działań niepożądanych występujących do często (od <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) należą: zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Terapia benralizumabem w ocenianym wskazaniu jest wymieniana przez rekomendacje WHO 2019 jednocześnie wskazując, że leczenie HES jest nadal badane.</p>
--	--	--	---	---

			<p>W trakcie trwania części otwartej badania odpowiedź kliniczna i hematologiczna na leczenie benralizumabem była obserwowana u 17 spośród 19 pacjentów (89%) i utrzymywała się przez 48 tygodni u 14 z 19 pacjentów (74%). W późniejszej fazie badania można było odstąpić od leczenia podstawowego u 9 spośród 14 pacjentów (64%). Eozynofilia szpiku kostnego i tkanek została również zahamowana w trakcie leczenia benralizumabem. Leczenie podstawowe można było zredukować na podstawie manifestacji objawów klinicznych począwszy od 13 tygodnia trwania badania. W 48 tygodniu u 9 spośród 14 pacjentów, którzy wciąż otrzymywali benralizumab można było odstawić leki stosowane w terapii podstawowej, a 7 spośród tych 9 pacjentów było w stabilnym stanie otrzymując wyłącznie benralizumab.</p> <p><i>Bezpieczeństwo stosowania</i></p> <p>Dla produktu Fasenra nie zarejestrowano bardzo często występujących działań niepożądanych. Natomiast do często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) występujących działań niepożądanych produktu Fasenra należą: zapalenie gardła, reakcje nadwrażliwości, ból głowy, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p><i>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</i></p> <p>Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Fasenra. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego: Doświadczenia ze stosowania leku w innych wskazaniach oraz dane z badań klinicznych 2 fazy w HES wykazują korzystny bilans korzyści w stosunku do ryzyka.</p> <p><i>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</i></p> <p>Alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.</p>	
--	--	--	--	--

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla mepolizumabu stosowanego w leczeniu pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 02.12.2024 r.):

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji, które dotyczą stosowania mepolizumabu w leczeniu pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Francuska agencja HAS oraz niemieckie agencje G-BA i IQWiG wydały pozytywne opinie na temat mepolizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu. Ocena brytyjskiej organizacji NICE oraz szkockiej agencji NHSScotland są zawieszona ze względu na brak dostarczenia przez producenta leku wymaganych dokumentów.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2022	Pozytywna	Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia zarówno do wykazu receptariuszy szpitalnych, jak i wykazu receptariuszy detalicznych refundowanych produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania "jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym limfocytowym lub idiopatycznym zespołem hipereozynofilowym". Komisja Przejrzystości uważa, że Nucala (mepolizumab) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce opieki nad nieodpowiednio kontrolowanym limfocytowym lub idiopatycznym zespołem hipereozynofilowym. (wydano: 20 kwietnia 2022 r.)

<b>G-BA 2022</b>	Pozytywna	Rozszerzenie wskazania (wydano: 19 maja 2022 r.) Lek Nucala jest wskazany jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania niehematologicznej przyczyny wtórnej.
<b>IQWiG 2022</b>	Pozytywna	Na podstawie pozytywnej opinii G-BA (wydano: 20 maja 2022 r.)
<b>NICE 2022</b>	-	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego mepolizumabu (Nucala) w leczeniu ciężkiego zespołu hipereozynofilowego u dorosłych, ponieważ firma GSK nie przedstawiła dowodów. Dokonamy przeglądu tej decyzji, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek. (wydano: 29 listopada 2022 r.)
<b>NHSScotland</b>	-	Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie można zalecić jego stosowania w NHSScotland. (wydano: 09 maja 2022 r.)



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

Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na zespół hipereozynofilowy są leczeni przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako podawanie stabilnych dawek glikokortykosteroidów, przede wszystkim prednizonu, w formie monoterapii lub w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi/cytotoksycznymi lub z innymi lekami np. B2-mimetykami. W Tab. 15 przedstawiono przykłady leków stanowiących SoC w terapii HES.

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku Nucala stosuje się go jako w leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej. W obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu zespołu hipereozynofilowego (HES) technologią opcjonalną dla leku Nucala w skojarzeniu z SoC, stanowi standardowe postępowanie obejmujące wykorzystanie stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi/cytotoksycznymi lub z innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, imatynib, metotreksat, azatiopryna i interferon  $\alpha$ ).

Fakt braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu HES dodatkowo podkreśla potrzebę objęcia refundacją terapii przeznaczonej dla pacjentów chorujących na zespół hipereozynofilowy.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 16.

**Tab. 15. Przykłady leków zaliczanych do SoC w leczeniu pacjentów z HES.**

Grupa leków	Przykłady
Kortykosteroidy	prednizon
Leki cytotoksyczne/immunosupresyjne	hydroksykarbamid, cyklosporyna, imatynib, metotreksat, takrolimus, azatiopryna
Inne	beklometazon, formoterol, tiotropium, omeprazol, salbutamol, cetyryzyna

**Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów - HES.**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Prednizon	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną technologią opcjonalną. Wymieniony glikokortykosteroid jest zalecany w wytycznych klinicznych we wnioskowanym wskazaniu.
Hydroksykarbamid	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną technologią opcjonalną. Wymienione leki immunosupresyjne/cytotoksyczne/immunostymulujące są zalecane w wytycznych klinicznych we wnioskowanym wskazaniu.
Cyklosporyna	
Imatynib	
Metotreksat	
Azatiopryna	
Interferon $\alpha$	

## 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: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną* [Rozporządzenie MZ 2023].

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

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

- Prednisonum.

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

- Azathioprinum.

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

- Methotrexatum.

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

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

- Cyclosporinum.

**1021.0, Hydroxycarbamidum:**

- Hydroxycarbamidum.

**1064.1, Imatynib -2:**

- Imatinibum.

**1028.2, Methotrexatum inj.:**

- Methotrexatum.

**1074.1, Peginterferonum alfa 2a:**

- Ropeginterferonum alfa-2b;
- Peginterferonum alfa-2a.

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” oraz w ramach listy C Obwieszczenia MZ tj. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskowane wskazanie nie znajduje się w zakresie wskazań rejestracyjnych wymienionych leków (w przypadku leków refundowanych w ramach listy A1). Jedynie imatynib posiada wskazanie dotyczące leczenia HES (nierefundowane w Polsce). Wymienione ograniczenia potwierdzają fakt potrzeby refundacji dedykowanej terapii dla pacjentów chorujących na HES w Polsce.

Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce przedstawiono w Tab. 26 (Aneks 2).

## **4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów**

### **4.3.1 Prednizon**

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

w analizie [ChPL Encorton]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

**Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – prednizon.**

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

*Źródło: ChPL Encorton*

### 4.3.2 Metotreksat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metotreksatu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18 podsumowano charakterystykę metotreksatu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Ebetrexat]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

**Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – metotreksat.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,375 ml, kod EAN: 05907626701852; Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,375 ml, kod EAN: 05907626701869;
--	--

	<p>Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,5 ml, kod EAN: 05907626701920;</p> <p>Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,75 ml, kod EAN: 05907626702040;</p> <p>Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1 ml, kod EAN: 05909990735242;</p> <p>Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,25 ml, kod EAN: 05909990735273;</p> <p>Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,5 ml, kod EAN: 05909990735303;</p>
<b>Kod ATC</b>	L04AX03
<b>Substancja czynna</b>	metotreksat
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podawanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Zależnie od nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji produktu leczniczego, dawkę początkową można zwiększać. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg. Podawanie dawek większych niż 20 mg na tydzień może wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, szczególnie hamowaniem czynności szpiku kostnego. Reakcji na leczenie można spodziewać się po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.</p> <p><u>Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów</u></p> <p>Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 5 do 10 mg, w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.</p> <p>W razie konieczności dawkę należy zwiększać, nie przekraczając maksymalnej zalecanej tygodniowej dawki 25 mg. W wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie, ale nie należy wtedy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 30 mg ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia toksyczności metotreksatu.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie domięśniowe, dożylnie lub podskórne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.

### 4.3.3 Azatiopryna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące azatiopryny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę azatiopryny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Imuran]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – azatiopryna.

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

### 4.3.4 Interferon $\alpha$

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące interferonu  $\alpha$ . Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę interferonu  $\alpha$  [ChPL Pegasys]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

Tab. 20. Charakterystyka SoC – interferon  $\alpha$ .

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 $\mu$ g, 1 amp.-strz., kod EAN: 05909990984718 Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 $\mu$ g, 1 amp.-strz., kod EAN: 05909990984817 Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 $\mu$ g, 1 amp.-strz., kod EAN: 05902768001013
<b>Kod ATC</b>	L03AB11
<b>Substancja czynna</b>	peginterferon alfa-2a
<b>Dawkowanie</b>	<u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B - dorośli pacjenci</u> W pzwz B zarówno z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni. <u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C</u> <i>Leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych</i> Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

Źródło: ChPL Pegasys

### 4.3.5 Cyklosporyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklosporyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę cyklosporyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Equoral]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – cyklosporyna.

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

Źródło: ChPL Equoral

#### 4.3.6 Hydroksykarbamid

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące hydroksykarbamidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 22. podsumowano charakterystykę hydroksykarbamidu [ChPL Hydroxycarbamid Teva]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

Tab. 22. Charakterystyka SoC – hydroksykarbamid.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 szt., kod EAN: 05909990836758
---	--



<b>Kod ATC</b>	L01 XX 05
<b>Substancja czynna</b>	hydroksykarbamid
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Przewlekła białaczka szpikowa</u></p> <p>W leczeniu początkowym hydroksykarbamid stosuje się zwykle w dawce dobowej 40 mg/kg masy ciała (mc.), zależnie od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50% (20 mg/kg mc. na dobę), gdy liczba białych krwinek jest mniejsza niż <math>20 \times 10^9/l</math>. Dawka jest wówczas dostosowywana indywidualnie tak, aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie 5 do <math>10 \times 10^9/l</math>. Dawkę hydroksykarbamidu należy zmniejszyć, jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż <math>5 \times 10^9/l</math>, i zwiększyć, jeżeli liczba białych krwinek jest większa niż <math>10 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż <math>2,5 \times 10^9/l</math> albo liczba płytek krwi jest mniejsza niż <math>100 \times 10^9/l</math>, leczenie należy przerwać, aż nastąpi zwiększenie ich liczby do wartości bliskich prawidłowym.</p> <p>Odpowiedni okres próbny dla oceny przeciwnowotworowego działania hydroksykarbamidu wynosi sześć tygodni. W przypadku znaczącego postępu choroby, leczenie hydroksykarbamidem należy przerwać. Jeśli występuje znacząca reakcja kliniczna, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Dokładny mechanizm działania hydroksykarbamidunie jest w pełni znany. Jednym z mechanizmów działania hydroksykarbamidu jest podwyższenie stężenia hemoglobiny płodowej (HbF) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. HbF zaburza polimeryzację HbS, a tym samym hamuje wytwarzanie krwinki czerwonej sierpowatej. We wszystkich badaniach klinicznych, po zastosowaniu hydroksykarbamidu stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia HbF w porównaniu z poziomem początkowym.</p> <p>Wykazano, że hydroksykarbamid jest związany z wytwarzaniem tlenu azotu, sugerując, że tlenek azotu pobudza wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), który następnie aktywuje kinazę białkową i zwiększa wytwarzanie HbF. Inne znane działanie farmakologiczne hydroksykarbamidu, które może przyczynić się do jego korzystnego wpływu w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, obejmuje zmniejszanie liczby neutrofilii, zwiększanie zawartości wody w erytrocytach, zwiększanie podatności krwinek sierpowatych na odkształcanie oraz modyfikację przylegania krwinek czerwonych do śródbłonna.</p> <p>Ponadto hydroksykarbamid powoduje natychmiastowe hamowanie syntezy DNA poprzez działanie jako inhibitor reduktazy rybonukleotydowej, bez zaburzania syntezy kwasu rybonukleinowego lub białek.</p>

*Źródło: ChPL Hydroxycarbamid Teva*

### 4.3.7 Imatynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące imatynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 23 podsumowano charakterystykę imatynibu [ChPL Imatinib Accord]. Szczegółowa charakterystyka leku została przedstawiona w Aneksie 3.

**Tab. 23. Charakterystyka SoC – imatinib.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Imatinib Accord, tabletki powlekane, 100 mg, 60 szt., kod EAN: 05055565726983 Imatinib Accord, tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt., kod EAN: 05055565726990
<b>Kod ATC</b>	L01EA01
<b>Substancja czynna</b>	imatinib
<b>Dawkowanie</b>	<u>Dawkowanie w HES/CEL</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL. Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Imatinib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

*Źródło: ChPL Imatinib Accord*

## 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).

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

### Skuteczność

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w okresie 32 tygodni.

Drugorzędowy punkt końcowy:

- czas do pierwszego zaostrzenia choroby,
- odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w tygodniach od 20. do 32.,
- roczna częstość zaostrzeń,
- zmiana poziomu eozynofilii we krwi,
- zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.

### Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

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

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. (patrz Tab. 24).

**Tab. 24. Wagi punktów końcowych wg GRADE - HES.**

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w 32-tygodniowym okresie badania	Krytyczna	8
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania	Krytyczna	8
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia choroby w ciągu 32 tygodni	Krytyczna	8
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20-32	Krytyczna	7
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w tygodniach 20-32	Krytyczna	7
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Poważne zdarzenia niepożądane	Wysoka	6

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

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

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z SoC w leczeniu pacjentów z zespołem hipereozynofilowym w porównaniu do SoC zdefiniowanej jako terapia z wykorzystaniem glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zespołem hipereozynofilowym
Interwencja (I)	Mepolizumab (Nucala®) w skojarzeniu z SoC
Komparator (C)	SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, imatynib, metotreksat, azatiopryna, interferon α)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w okresie 32. tygodni.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do pierwszego zaostrzenia choroby,</li> <li>odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w tygodniach od 20. do 32.,</li> <li>roczna częstość zaostrzeń,</li> <li>zmiana poziomu eozynofilii we krwi,</li> <li>zmiana nasilenia zmęczenia w 32. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li> <li>badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</li> </ul> <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li> </ul> <p>Badania skuteczności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek opracowania oceniające skuteczność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

# Aneks 1. Program lekowy

Załącznik B.XXX.

## LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM HIPEREOZYNOFILOWYM (HES) (ICD-10: D72.11)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:</p> <p>1) <i>mepolizumabem</i>,</p> <p><i>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</i></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p><b>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:</b></p> <p>1) wiek <math>\geq</math> 18 lat;</p> <p>2) rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego (HES) na podstawie wywiadu hipereozynofilii przebiegającej z uszkodzeniem lub dysfunkcją <math>\geq</math> 1 narządu pod warunkiem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn uszkodzeń, przy czym do rozpoznania hipereozynofilii konieczne jest udokumentowanie w przeszłości lub w</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 300 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania</b></p> <p>Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p><b>3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych</b></p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem, w tym ocena eozynofilii;</p> <p>2) aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>4) stężenie kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>5) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>6) echokardiografia serca (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</p> <p>7) stężenie troponiny sercowej oraz NT-proBNP w surowicy krwi;</p> <p>8) RTG lub TK klatki piersiowej (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</p> <p>9) USG lub TK jamy brzusznej;</p> <p>10) spirometria;</p>

<p>momencie przeprowadzenia badania kwalifikującego co najmniej jednego poniższych:</p> <p>a) bezwzględna liczba eozynofiliów &gt;1500 komórek/<math>\mu</math>l we krwi obwodowej w dwóch badaniach w odstępie co najmniej jednego miesiąca</p> <p>lub</p> <p>b) potwierdzenie tkankowej eozynofilii na podstawie co najmniej jednego z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w badaniu szpiku kostnego odsetek eozynofiliów &gt;20% wszystkich komórek jądrazystych</li> <li>- rozległy (w opinii patologa) naciek eozynofilowy w badaniu wycinka tkanki</li> <li>- wyraźne odkładanie się białek ziarnistości eozynofiliów w badaniu wycinka tkanki;</li> </ul> <p>3) niewystarczająca kontrola HES definiowana jako wystąpienie co najmniej dwóch zaostrzeń HES w ostatnim roku, z liczbą eozynofiliów <math>\geq</math>1000 kom./<math>\mu</math>l w momencie kwalifikacji albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do leczenia w programie. Zaostrzenie rozpoznaje się na podstawie nasilenia objawów HES lub <math>\geq</math> 2-krotnego zwiększenia liczby eozynofiliów wymagającego zwiększenia dawki systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia dawki/dodania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu HES;</p> <p>4) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</p>	<p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty monitorujące w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku - samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>	<p>11) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku kostnego, jeśli dotyczy (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</p> <p>12) badanie ogólne moczu;</p> <p>13) konwencjonalne badanie cytogenetyczne oraz badanie PCR na obecność rearanżacji <i>FIP1L1-PDGFR</i>A (możliwe wykorzystanie badań wykonanych wcześniej);</p> <p>14) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie przyczyn reaktywnej hipereozynofilii;</p> <p>15) ocena stanu sprawności wg skali ECOG;</p> <p>16) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym) wykonany nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>Po 32 i 52 tygodniu od pierwszego podania substancji czynnej oraz każdym kolejnym 32 tygodniu leczenia należy wykonać:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi z rozmazem, w tym ocena eozynofilii;</li> <li>2) aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi;</li> <li>5) stężenie kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) elektrokardiogram (EKG);</li> <li>7) echokardiografię serca (jeśli była dysfunkcja przy kwalifikacji do programu wskazująca na zajęcie narządowe);</li> </ol>
---	---	--



<p>5) wcześniejsze leczenie HES obejmujące prednizon lub jego ekwiwalent w dawce <math>\geq 10</math> mg/d z lub bez leków cytotoksycznych czy immunosupresyjnych przez co najmniej 4 tygodnie;</p> <p>6) wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią na podstawie badań cytogenetycznych i molekularnych (<i>FIP1L1-PDGFR</i>);</p> <p>7) wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią na podstawie biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji szpiku jako badań opcjonalnych (do decyzji lekarza prowadzącego);</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p>		<p>8) stężenie troponiny sercowej oraz NT-proBNP w surowicy krwi (jeśli było nieprawidłowe przy kwalifikacji do programu);</p> <p>9) spirometrię;</p> <p>10) badanie ogólne moczu;</p> <p>11) RTG lub TK klatki piersiowej (jeśli były zmiany przy kwalifikacji do programu wskazujące na zajęcie narządowe);</p> <p>12) USG lub TK jamy brzusznej (jeśli były zmiany przy kwalifikacji do programu wskazujące na zajęcie narządowe);</p> <p>13) ocenę stanu sprawności wg skali ECOG;</p> <p>14) ocenę skuteczności zastosowanej terapii na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) braku pogorszenia objawów klinicznych;</li> <li>b) braku konieczności zwiększenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez 5 dni lub braku konieczności zwiększenia dawki lub dodania leków cytotoksycznych lub immunosupresyjnych.</li> </ul> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i</p>
--	--	---

<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) nieskuteczność leczenia definiowana jako wystąpienie zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej. Zaostrzenie rozumiane jest jako:</p> <p>a) udokumentowane, związane z HES pogorszenie objawów klinicznych wymagające zwiększenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów o co najmniej 10 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę przez <math>\geq</math> 5 dni lub zwiększenie/dodanie jakiegokolwiek terapii cytotoksycznej lub immunosupresyjnej w HES;</p>		<p>każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	--

<p>2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie zagrażającej życiu lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p> <p>Stosowanie mepolizumabu u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lekarz może zdecydować o zawieszeniu terapii mepolizumbem. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku.</p>		
---	--	--



## Aneks 2. Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce

Tab. 26 Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce - HES.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prednizon														

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	10,62	1,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilo 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 dzieci do 18 roku życia	ryczałt	9,56

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2024-04-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	10,62	1,50	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,21

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,41	25,74	15,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilo 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 dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,52



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2024-04-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,41	25,74	15,03	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	9,64

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,62	35,54	30,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilo 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 dzieci do 18 roku życia	ryczałt	8,78

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2024-04-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,62	35,54	30,06	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	4,93

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,76	37,57	37,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilo 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 dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,80

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2024-04-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,76	37,57	37,57	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,94	15,37	7,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilo 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 dzieci do 18 roku życia	ryczałt	9,95

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2024-04-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,94	15,37	7,51	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	7,07
Ciclosporinum														

Ciclosporin m	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787 463	2022-05-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01 / <2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	237,60	251,86	271,44	271,44	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	--------------------------------------	---------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	---	---------	------



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787 289	2022-05-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01 / <2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	53,95	57,19	68,57	67,97	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocy towy; malopłytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,80
------------------	-------------------------------------	---------	--------------------	--	---	--	-------	-------	-------	-------	---	---	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787 357	2022-05-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	113,72	120,55	135,93	135,93	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocy towy; malopłytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	-------------------------------------	---------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	---	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946 624	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	237,60	251,86	271,44	271,44	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	--	---------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	---	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991480 424	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	138.2, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutycz ne	268,37	284,47	305,50	305,50	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórca aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	--	-------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	--	---------	------



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460 679	2022-03-01 - dla kolumny N, 2022-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	138.2, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutycz ne	268,38	284,48	305,51	305,51	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórca aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	--	-------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	--	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946 716	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01 / <2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	138.2, Leki przeciwnow otworowe i immunomu dujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutycz ne	277,02	293,64	314,67	314,67	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	--	-------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	---	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946 426	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	53,95	57,19	68,57	67,97	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,80
------------------	---	---------	--------------------	--	---	--	-------	-------	-------	-------	---	---	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946 525	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	113,72	120,55	135,93	135,93	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	---	---------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	---	---------	------



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406 111	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	46,72	49,53	57,22	32,62	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	27,80
------------------	---	---------	--------------------	--	---	--	-------	-------	-------	-------	---	---	---------	-------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336 814	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	245,01	259,71	279,29	271,86	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocy towy; malopłytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	10,63
------------------	--	---------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	---	---	---------	-------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336 913	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01 / <2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	138.2, Leki przeciwno- tworowe i immunomu- lujące - leki immunosupe- syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutycz- ne	307,30	325,74	346,77	314,67	We wszystkich zarejestrowa- nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz- acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze- m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw- inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocy- towy; malopłytkow- ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast- yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	35,30
------------------	--	-------	--------------------	--	---	---	--------	--------	--------	--------	--	---	---------	-------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336 616	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo tworowe i immunomodu lujące - leki immunosupre syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz ne	61,19	64,86	76,24	67,97	We wszystkich zarejestrowa nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocyt owy; maloplytkow ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	11,47
------------------	---	---------	--------------------	--	---	--	-------	-------	-------	-------	---	---	---------	-------



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
												tkanek lub komórek		

Ciclosporin m	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946 525	2022-01-01 - dla kolumny N, <1>2022- 03- 01/<2>2022- 07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	137.1, Leki przeciwnowo- tworowe i immunomodu- lujące - leki immunosupre- syjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutycz- ne	113,72	120,55	135,93	135,93	We wszystkich zarejestrowa- nych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmuniz- acyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocze- m u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrw- inkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocy- towy; malopłytkow- ość oporna na leczenie; zespół mielodysplast- yczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki,	ryczalt	3,20
------------------	---	---------	--------------------	--	---	--	--------	--------	--------	--------	--	---	---------	------

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												tkanek lub komórek		
<b>Hydroxycarbamidum</b>														
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.)	05909990836758	2022-03-01	3 lata	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymocznik	86,12	91,28	105,19	105,19	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	2022-01-01	3 lata	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymocznik	86,12	91,28	105,19	105,19	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
<b>Imatinibum</b>														
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05055565726983	<1><2><3>2023-09-01/<4>2022-03-01	3 lata	1064.1, Imatynib -2	200,00	216,00	228,96	228,96	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	Imatinibum
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05055565726990	<1><2><3>2023-09-01/<4>2022-03-01	3 lata	1064.1, Imatynib -2	400,00	432,00	457,92	457,92	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	Imatinibum
Imatinibum	Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909991053895	<1><2>2024-01-01/<3>2024-07-01/<4>2022-01-01	3 lata	1064.1, Imatynib -2	237,50	256,50	271,89	271,89	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	Imatinibum
Imatinibum	Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991053963	<1><2>2024-01-01/<3>2024-07-01/<4>2022-01-01	3 lata	1064.1, Imatynib -2	475,00	513,00	543,78	543,78	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	Imatinibum

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991051181	<1><2>2024-01-01/<3>2024-10-01/<4>2022-01-01	3 lata	1064.1, Imatinib -2	260,00	280,80	297,65	271,89	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	Imatinibum
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991051259	<1><2>2024-01-01/<3>2024-10-01/<4>2022-01-01	3 lata	1064.1, Imatinib -2	520,00	561,60	595,30	543,78	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	Imatinibum
<b>Methotrexatum</b>														
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	2022-01-01	3 lata	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0	Methotrexatum
Methotrexatum	Metotrexat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	2022-09-01	3 lata	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0	Methotrexatum
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	2024-07-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotrexat do stosowania podskórnego	16,49	17,49	23,21	23,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,30	76,64	88,99	88,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	96,39	102,18	116,19	116,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,59	153,26	169,61	169,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,79	204,36	222,44	222,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp. - strz.po 1,25 ml	05909990735273	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	240,98	255,44	274,80	274,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp. - strz.po 1,5 ml	05909990735303	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,18	306,54	327,19	327,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,15 ml	05909990791286	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	216,85	229,87	248,59	248,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,2 ml	05909990791347	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	306,48	327,13	327,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,25 ml	05909990922741	2024-07-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	361,26	382,94	405,51	405,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,3 ml	05909990791392	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	433,71	459,72	484,21	484,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,35 ml	05909990922758	2024-07-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	505,76	536,11	562,53	562,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,4 ml	05909990791477	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	578,28	612,98	641,32	641,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,45 ml	05909990922765	2024-07-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	650,27	689,29	719,56	719,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,5 ml	05909990791521	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	722,84	766,22	797,96	797,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,55 ml	05909990922772	2024-07-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	794,77	842,45	875,59	875,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Methotrexat	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp. - strz.po 0,6 ml	05909990928125	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	867,41	919,46	954,00	954,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	18,07	19,15	24,87	23,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,86
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	24,09	25,54	32,39	30,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,64
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	30,11	31,91	39,63	38,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,15
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	36,15	38,32	46,92	46,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,70

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	42,15	44,68	54,11	54,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	48,19	51,08	61,09	61,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	54,19	57,45	68,05	68,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,24	63,86	75,04	75,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,28	76,63	88,98	88,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,28	76,63	88,98	88,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	96,38	102,16	116,17	116,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,57	153,24	169,59	169,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,76	204,33	222,41	222,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	240,95	255,41	274,77	274,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	306,48	327,13	327,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	144,57	153,24	169,59	169,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	192,76	204,33	222,41	222,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	289,14	306,48	327,13	327,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	385,52	408,65	431,86	431,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	481,90	510,81	536,59	536,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	578,28	612,98	641,32	641,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexat	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	2021-11-01 - dla kolumny N, 2021-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	314,88	333,77	354,42	354,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexat	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	2021-11-01 - dla kolumny N, 2021-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	351,82	372,93	396,14	396,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexat	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	2021-11-01 - dla kolumny N, 2021-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	439,78	466,16	491,94	491,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	2021-11-01 - dla kolumny N, 2021-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	527,73	559,40	587,74	587,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexat	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 10 mg	4 amp. -strz.	05909991252724	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	90,18	95,59	109,60	109,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 15 mg	4 amp. -strz.	05909991252762	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	139,32	147,68	164,03	164,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg	4 amp. -strz.	05909991252809	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	189,54	200,91	218,99	218,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	239,76	254,15	273,51	273,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexat	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,42	70,41	82,76	82,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	06432100058607	2023-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	71,28	75,56	88,47	88,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	42,67
Methotrexat	Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt.	05909991303570	2023-03-01	3 lata	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	18,47	19,58	25,65	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	14,20



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 10 mg	12 amp.-strz.	05995327187068	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	261,79	277,50	298,15	298,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05995327187051	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	87,26	92,50	106,51	106,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 12.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187099	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	325,80	345,35	367,92	367,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 12.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187082	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	109,08	115,62	130,80	130,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 15 mg	12 amp.-strz.	05995327187129	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	392,69	416,25	440,74	440,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05995327187112	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	130,90	138,75	155,10	155,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 17.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187150	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	456,12	483,48	509,90	509,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexat	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 17.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187143	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	152,71	161,87	179,31	179,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg	12 amp.-strz.	05995327187181	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	523,58	555,00	583,34	583,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05995327187174	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	174,53	185,00	203,08	203,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 25 mg	12 amp.-strz.	05995327187242	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	654,48	693,75	725,49	725,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05995327187235	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	218,16	231,25	250,61	250,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	12 amp.-strz.	05995327187303	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	781,92	828,84	863,38	863,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05995327187297	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	261,79	277,50	298,15	298,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Azathioprinum														

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	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 immunomodulatory - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,43	19,21	16,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,73
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	2022-01-01	3 lata	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - azatiopryna	13,61	14,43	19,21	16,68	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,53

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	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, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,35	30,13	27,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,53
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	2022-01-01	3 lata	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	23,35	30,13	27,80	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,33

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Azathioprinum	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 immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	43,09	45,67	55,59	55,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,56
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	2022-01-01	3 lata	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	43,09	45,67	55,59	55,59	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Interferonum alfa														

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05909990984718	<1>2022-03-01/<2><3>2024-04-01	<1>3 lata/<2><3>1 rok	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	495,18	534,79	566,88	553,83	<1>B.1.	bezpłatny	0	Peginterferonum alfa-2a
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05909990984817	<1>2022-03-01/<2><3>2024-04-01	<1>3 lata/<2><3>1 rok	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	655,55	707,99	750,47	738,44	<1>B.1.	bezpłatny	0	Peginterferonum alfa-2a
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05902768001013	<1>2022-03-01/<2><3>2024-04-01	<1>3 lata/<2><3>1 rok	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	322,52	348,32	369,22	369,22	<1>B.1.	bezpłatny	0	Peginterferonum alfa-2a
Ropeginterferonum alfa-2b	Besremi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 µg/0,5 ml	1 wstrzyk.po 0,5 ml	09007653000976	2023-01-01	2 lata	1267.0, Ropeginterferon alfa-2b	6308,76	6813,46	7222,27	7222,27	C.85.	bezpłatny	0	Ropeginterferonum alfa-2b



# Aneks 3. Szczegółowa charakterystyka wybranych komparatorów

## Prednizon

### Zarejestrowane wskazania

Choroby układu endokrynnego:

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

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

Choroby układu oddechowego:

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

Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):

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

Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:

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

Inne:

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

## **Dawkowanie i sposób podania**

### **Dawkowanie**

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

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

#### *Zazwyczaj stosowane dawki:*

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

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

#### *Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia*

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

#### *Zespół nerczycowy*

Dzieci i młodzież

Dzieci do 18 miesiąca: dawka nie została ustalona.

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

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

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

#### *Reumatyczne zapalenie serca, białaczka, nowotwory*

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

#### *Gruźlica (z jednoczesnym leczeniem przeciwegruźliczym)*

Dzieci: 0,5 mg/ kg mc. lub 15 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała cztery razy na dobę przez dwa miesiące.

#### **Sposób podawania**

Lek należy przyjmować w trakcie posiłku.

Tabletki nie należy dzielić.

#### **Mechanizm działania**

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

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

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

#### *Działanie immunosupresyjne*

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

#### *Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową*

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

#### *Inne działania*

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

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

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

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

Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

## Przeciwwskazania

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

## Przedawkowanie

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

## Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

Bardzo często: (>1/10)

Często: (>1/100, <1/10)

Niezbyt często: (>1/1 000, <1/100)

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

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

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

**Tab. 27 Działania niepożądane - prednizon.**

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

### **Kompetencje personelu**

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

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

## **Metotreksat**

### **Zarejestrowane wskazania**

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

### **Dawkowanie i sposób podania**

#### **Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Ebetrexat (metotreksat)**

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

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

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

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

#### *Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

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



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

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. na tydzień. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta.

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

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

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

### *Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów*

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

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

### **Zaburzenia czynności nerek i zaburzenia czynności wątroby**

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

**Tab. 28 Modyfikacja dawki - metotreksat.**

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

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

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

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

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

### **Czas trwania leczenia i sposób podawania**

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

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

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

Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć.

Należy stosować wyłącznie roztwory klarowne, bez wytrąconych cząstek.

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

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

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

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

#### *Ciężkie postacie łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów*

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

#### **Uwaga:**

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

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

## Mechanizm działania

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

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

## Przeciwwskazania

Ebetrexat jest przeciwwskazany w przypadku:

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

## Przedawkowanie

### a) Objawy przedawkowania

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

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

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

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

#### b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest specyficzną odtrutką neutralizującą niepożądane działania toksyczne metotreksatu.

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

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

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

## **Działania niepożądane**

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

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

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

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

Tab. 29 Działania niepożądane - metotreksat.

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

	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje	Porażenie potowicze, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, splątanie, napady drgawek, leukoencefalopatia/encefalopatia (po podaniu pozajelitowym)	Porażenie, zaburzenia mowy, w tym dyszartria i afazja	Ból, osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowordzeniowych, odczyn oponowy (porażenie, wymioty), parestezje lub niedoczulica	
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zamglony obraz), ciężka dystopia o nieznanym podłożu	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca				Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia	
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń krwionośnych (jako objaw ciężkiej toksyczności)	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe <sup>4</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami <sup>5</sup>	Zwłóknienie płuc, wysięk opłucnowy	Zapalenie gardła, zatrzymanie oddechu	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> , przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa	Krwawienie pęcherzykowe
Zaburzenia żołądka i jelit <sup>6</sup>	Utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła <sup>7</sup>	Biegunka <sup>7</sup>	Owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki	Zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł	Krwawe wymioty	Niezakaźne zapalenie otrzewnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny		Rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby <sup>8</sup> ; zmniejszenie stężenia albumin w surowicy	Ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę	Ostra martwica wątroby	Niewydolność wątroby

	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, rumień, świąd	Pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, guzki pometotreksatowe, bolesność zmian łuszczykowych, ciężkie reakcje toksyczne, opryszczkopodobne wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)	Nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej, trądzik, wybroczyny, krwawe wylewy, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne	Ostra zanokcica, czyrączność, teleangiektazja	Zaburzenia gojenia ran, łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza	Złamania z przeciężenia		Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może być z krwimoczem), bolesne oddawanie moczu	Azotemia	Białkomocz	
<u>Ciąża, połóg i okres okotoporodowy</u>			Wady wrodzone u płodu	Poronienie	Śmierć płodu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, które ustępują po zakończeniu leczenia	Zaburzenia oogenezy, spermatogenezy, zanik popędu płciowego, impotencja, upławy, nieplodność	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Po podaniu domięśniowym mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanki (powstanie jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania		Gorączka <sup>9</sup>	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

<sup>9</sup>W wielu przypadkach ustępował po przerwaniu stosowania metotreksatu.



	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
--	---------------	--------	----------------	--------	---------------	-------------------

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

<sup>3</sup>Wymaga ustalenia, czy o podłożu bakteryjnym, czy spowodowana posocznica grzybiczą!

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

<sup>5</sup>Niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem.

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

<sup>7</sup>Zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu.

<sup>8</sup>Występuje często mimo regularnego monitorowania i prawidłowych aktywności enzymów wątrobowych.

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

## Kompetencje personelu

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

Tylko do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

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

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

## Azatiopryna

### Zarejestrowane wskazania

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

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

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

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

- ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów,
- toczeniem rumieniowatym układowym,
- zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym,
- autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby,
- pęcherzycą zwykłą,

- guzkowym zapaleniem tętnic,
- autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną,
- przewlekłą oporną samoistną plamicą małopłytkową.

## Dawkowanie i sposób podania

### Dawkowanie

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

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

### Populacje

#### Dorośli

##### *Przeszczepienie narządów*

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

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

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

##### *Inne wskazania*

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Przeszczepienie narządów*

Dawkowanie u dzieci jest takie same jak u osób dorosłych.

##### *Inne wskazania*

Dawkowanie u dzieci jest takie same jak u osób dorosłych.

### Dzieci z nadwagą

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

### Zaburzenie czynności nerek

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

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

### Zaburzenie czynności wątroby

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

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

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

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

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

### Pacjenci z wariantem genu NUDT15

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

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

## Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

## Mechanizm działania

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

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

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

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

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

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azatioprynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

## Przedawkowanie

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

### Leczenie

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

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

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

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

## Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób:

Bardzo często  $\geq 1/10$

Często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

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

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

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

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

**Tab. 30 Działania niepożądane - azatiopryna.**

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

### Dzieci i młodzież

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

### **Kompetencje personelu**

**Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Imuran**

#### Bezpieczne postępowanie z produktem leczniczym

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

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

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

#### Usuwanie

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

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

## Cyklosporyna

### Zarejestrowane wskazania

#### Przeszczepianie

##### Przeszczepianie narządów mięsaszowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsaszowych.

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

##### Przeszczepianie szpiku

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

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

#### Wskazania pozatransplantacyjne

##### Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

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

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

##### Zespół nerczycowy

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



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

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

#### Łuszczyca

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

#### Atopowe zapalenie skóry

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

## **Dawkowanie i sposób podania**

### **Dawkowanie**

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

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

### **Przeszczepianie**

#### Przeszczepianie narządów mięsaszowych

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

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

#### Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego Equoral w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę należy podawać w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni

bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Equoral w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

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

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

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

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

#### **Wskazania pozatransplantacyjne**

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

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

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

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

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub

w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

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

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

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

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

#### Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

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

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

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

#### Zespół nerczycowy

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

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

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

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

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

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

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

#### Łuszczyca

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

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

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

#### Atopowe zapalenie skóry

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

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

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

### **Zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral**

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

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

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

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

## Zmiana leczenia między doustnymi postaciami cyklosporyny

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

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

Wskazania pozatransplantacyjne

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

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

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

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

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

### **Sposób podawania**

Podanie doustne. Kapsułki Equoral należy połykać w całości.

### **Mechanizm działania**

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

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

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

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

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

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

## **Przedawkowanie**

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

### Objawy

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

### Leczenie

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

## **Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne.

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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



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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

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

**Tab. 31 Działania niepożądane - cyklosporyna.**

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

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

<sup>^</sup>W fazie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dużym stężeniem cyklosporyny zgłaszano występowanie osłabienia słuchu.

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

### Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

### Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

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

### Dzieci i młodzież

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

## **Kompetencje personelu**

### **Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Equoral**

#### Nadzór medyczny

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

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

#### Usuwanie

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **Interferon $\alpha$**

### **Zarejestrowane wskazania**

#### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

##### *Dorośli pacjenci*

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) z obecnością antygeny otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby.

##### *Dzieci i młodzież w wieku 3 lata i starszych*

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu pwzw B z obecnością antygeny otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBe-Ag) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lata i starszych, bez marskości wątroby, z dowodami replikacji wirusowej oraz utrzymującym się zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy.

#### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

##### *Dorośli pacjenci*

Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby.

Dane dotyczące skuteczności leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C dla różnych genotypów HCV.

##### *Dzieci i młodzież w wieku lat 5 i powyżej*

Produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na pzw C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA.

Podjmując decyzję o wdrożeniu leczenia skojarzonego u dzieci należy brać pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy jest to proces odwracalny. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

## **Dawkowanie i sposób podania**

W czasie leczenia skojarzonego należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem Pegasys.

Monoterapia w leczeniu zapalenia wątroby typu C, powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania innych produktów leczniczych.

### **Dawkowanie**

#### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B - dorośli pacjenci

W pzw B zarówno z obecnością antygenu HBeAg, jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni.

#### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

##### *Leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych*

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków.

##### *Czas leczenia - terapia dwulekowa produktem Pegasys i rybawiryną*

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w pzw C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych:

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ( $\leq 800\ 000$  j.m./ml),
- genotypem 4.

u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ( $> 800\ 000$  j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane

sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ( $\leq 800\ 000$  j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie. U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ( $> 800\ 000$  j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1 000/1 200 mg na dobę.

**Tab. 32. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.**

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiracją i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiracją i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiracją (LVL) z RVR**	180 mikrogramów	800 mg <sup>(a)</sup>	16 tygodni <sup>(a)</sup> lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiracją (HVL) z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

\* RVR - szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

\*\*RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (ujemny HCV RNA) w 4. tygodniu

LVL=  $\leq 800\ 000$  j.m./ml; HVL=  $> 800\ 000$  j.m./ml

(a) Nie jest jasne czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę dawkowana na masę ciała) daje wyższe odsetki SVR, niż dawka 800 mg/dobę, wówczas, gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

*Dorośli pacjenci uprzednio leczeni*

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1 000 mg na dobę i 1 200 mg na dobę.

Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu terapii powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie.

#### *Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV*

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórną przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1 000 mg na dobę i 1 200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

#### Szczególne grupy chorych

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Zredukowana dawka 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żylaków przełyku).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5-6, 7-9 i 10-15.

**Tab. 33 Skala punktowa - interferon α.**

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Encefalopatia	Brak	1
	Stopień 1-2	2
	Stopień 3-4*	3

Oceniany parametr	Stopień zaawansowania	Wartość punktowa
Wodobrzusze	Brak	1
	Niewielkie	2
	Średnio nasilone	3
Bilirubina w surowicy krwi (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
W jednostkach SI = μmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Stężenie albuminy w surowicy krwi (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

\* stopniowanie według Trey, Burns and Saunders (1966)

### Dzieci i młodzież

Pegasys jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków i małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzyłowego jako substancji pomocniczej.

U pacjentów, u których leczenie będzie rozpoczynane przed ukończeniem 18. roku życia należy utrzymać dawkowanie pediatryczne do końca terapii.

Dawkowanie produktu Pegasys u dzieci i młodzieży zależy od powierzchni ciała (pc.). Do obliczenia powierzchni ciała (pc.) zaleca się używanie wzoru Mostellera:

$$\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)}}{3600}\right)}$$

Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni u pacjentów z pzw B.

Przed rozpoczęciem terapii u pacjentów z pzw B należy mieć udokumentowaną trwale podwyższoną aktywność ALAT w surowicy. Wskaźnik odpowiedzi był mniejszy u pacjentów bez zwiększenia lub z minimalnym zwiększeniem aktywności ALAT podczas przystąpienia do badania.

Czas trwania leczenia produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci i młodzieży z pzw C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3 powinni przyjmować produkt przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci zakażeni innymi genotypami powinni być leczeni przez 48 tygodni.

U pacjentów, u których po 24 tygodniach HCV RNA jest wciąż wykrywalny należy przerwać leczenie, ponieważ osiągnięcie u nich trwałej odpowiedzi wirusologicznej w wyniku dalszego leczenia jest mało prawdopodobne.

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat z pzw B i powierzchnią ciała większą niż 0,54 m<sup>2</sup> oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat z pzw C i powierzchnią ciała większą niż 0,71 m<sup>2</sup> zalecane dawki produktu Pegasys podano w poniższej tabeli.

**Tab. 34. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.**

Zakres powierzchni ciała (m <sup>2</sup> )		Dawka tygodniowa (mikrogramy)
pwzw C	pwzw B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
	0,75-1,08	90
	1,09-1,51	135
	>1,51	180

### Sposób podania

Produkt Pegasys podawany jest podskórnie w okolicę brzucha lub w udo. Podawanie produktu Pegasys w ramię powoduje obniżenie skuteczności dawki.

Do przygotowania produktu Pegasys należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Produkt Pegasys zaprojektowany został do podawania przez pacjenta lub przez opiekuna. Każda fiolka przeznaczona jest dla jednego pacjenta do jednorazowego użytku.

### Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony, kod ATC: L03AB11.

#### Mechanizm działania

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy.
- Współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany  $\geq 6$  w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone z telbivudyną.



- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzyloвого.
- U dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

## Przedawkowanie

Podczas leczenia produktem Pegasys opisano przypadki przedawkowania leku po podaniu dwóch dawek przez dwa kolejne dni (zamiast po przerwie tygodniowej) oraz podawania dawek codziennie przez tydzień (łącznie dawki 1260 mikrogramów w ciągu tygodnia). U żadnego chorego, u którego doszło do przedawkowania leku, nie wystąpiły nieoczekiwane, poważne lub uniemożliwiające dalsze leczenie zdarzenia niepożądane. Dawki do 540 mikrogramów na tydzień podawano w próbach klinicznych leczenia raka nerki, a dawki do 630 mikrogramów na tydzień - w przewlekłych białaczkach szpikowych. Obserwowanymi objawami toksyczności ograniczającymi dawkowanie były: zmęczenie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, neutropenia i małopłytkowość - objawy charakterystyczne dla terapii interferonem.

## Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u dorosłych pacjentów*

W badaniach klinicznych obejmujących 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji profil bezpieczeństwa stosowania produktu Pegasys u osób z pzw B był podobny do stwierdzanego u osób z pzw C. Z wyjątkiem gorączki, częstość występowania większości zgłaszanych reakcji niepożądanych była zauważalnie mniejsza u pacjentów z pzw B leczonych produktem Pegasys w monoterapii w porównaniu do pacjentów z pzw C leczonych produktem Pegasys w monoterapii. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88% pacjentów leczonych produktem Pegasys wobec 53% pacjentów w grupie porównawczej leczonej lamiwudyną, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie badań u 6% pacjentów leczonych produktem Pegasys i 4% pacjentów leczonych lamiwudyną. Zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych prowadziły do wycofania leczenia u 5% pacjentów leczonych produktem Pegasys, podczas gdy mniej niż 1% pacjentów wycofało się z leczenia lamiwudyną z tych samych powodów. Częstość wycofania się z leczenia pacjentów z marskością wątroby była podobna do stwierdzanej w populacji ogólnej w każdej z leczonych grup.

#### *Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów*

Częstość i nasilenie najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w przypadku produktu Pegasys jest podobna do występujących w przypadku interferonu alfa-2a. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem Pegasys 180 mikrogramów miały w większości przypadków nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały modyfikacji dawek lub przerwania terapii.

#### *Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie*

Ogólnie profil bezpieczeństwa dla produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów nieodpowiadających na leczenie był podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniach klinicznych u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną, w których ekspozycja pacjentów na leczenie trwała 48 lub 72 tygodnie, częstość przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości laboratoryjnych w czasie leczenia produktem Pegasys i rybawiryną wyniosła odpowiednio 6 i 7%, w ramieniu otrzymującym 48 tygodniowe leczenie, oraz 12 i 13% w ramieniu z 72 tygodniowym leczeniem. Podobnie u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością częstość przerwania w trakcie leczenia produktem Pegasys z rybawiryną była wyższa w ramionach z leczeniem trwającym 72 tygodnie (13 i 15%) niż w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni (6 i 6%). Pacjenci, którzy przegrali wcześniejszą terapię pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy byli wyłączeni z rekrutacji do badania.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishak od 3 do 6) i wyjściową liczbą płytek krwi o wartości 50 000 komórek/mm<sup>3</sup> byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych obserwowane podczas pierwszych 20 tygodni obejmowały niedokrwistość (26% pacjentów z poziomem hemoglobiny <10 g/dl), neutropenię (30% pacjentów z liczbą neutrofilów <750 komórek/mm<sup>3</sup>) i trombocytopenię (13% z liczbą płytek <50 000 komórek/mm<sup>3</sup>).

#### *Współistniejące zakażenie HIV-HCV*

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów z monoinfekcją HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, u których stosuje się leczenie skojarzone produktem Pegasys i rybawiryną, zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością  $\geq 1$  i 2%: zwiększenie stężenia kwasu mlekowego/kwasica mleczanowa, grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szum uszny, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni warg, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie produktem Pegasys było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4<sup>+</sup> w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4<sup>+</sup>. Efekt ten był odwracalny i ustępował po redukcji dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie produktu Pegasys nie miało negatywnego wpływu na wartości kontrolne HIV RNA podczas leczenia lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Ograniczone dane są dostępne u pacjentów z liczbą limfocytów CD4<sup>+</sup> <200  $\mu$ l.

#### *Tabela uwzględniająca działania niepożądane leku*

Tab. 35 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Działania niepożądane leku opisane w badaniach klinicznych przedstawione zostały w tabeli zgodnie z częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W przypadkach zgłaszanych spontanicznie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania danego objawu jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie

dostępnych danych). W każdej z grup objawów o odrębnej częstości występowania, poszczególne działania niepożądane przedstawione są według malejącej rangi powikłań.

**Tab. 36. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób z pzw B lub pzw C lub w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów z pzw C w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.**

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdzia, zapalenie ucha zewnętrznego		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne		stan maniackalny, zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego		niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia	surowicze odwarstwienie siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatania serca		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, dławica, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, częstoskurcz nadkomorowy		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		tętnicze nadciśnienie płucne

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit, pigmentacja języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	lysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	łuszczyca, pokrzywka, egzema, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczyń ruchomych, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała				

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem				przedawkowanie leku		

\* Te reakcje niepożądane występowały często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

§ Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon.

## Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed użyciem należy skontrolować wizualnie, czy roztwór nie zawiera cząstek lub nie ma zmienionej barwy.

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

## Hydroksykarbamid

### Zarejestrowane wskazania

Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza).

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa:

W zapobieganiu nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała  $\geq 33$  kg z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

### Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

##### *Przewlekła białaczka szpikowa*

W leczeniu początkowym hydroksykarbamid stosuje się zwykle w dawce dobowej 40 mg/kg masy ciała (mc.), zależnie od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50% (20 mg/kg mc. na dobę), gdy liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $20 \times 10^9/l$ . Dawka jest wówczas dostosowywana indywidualnie tak, aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie 5 do  $10 \times 10^9/l$ . Dawkę hydroksykarbamidu należy zmniejszyć, jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $5 \times 10^9/l$ , i zwiększyć, jeżeli liczba białych krwinek jest większa niż  $10 \times 10^9/l$ .

Jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $2,5 \times 10^9/l$  albo liczba płytek krwi jest mniejsza niż  $100 \times 10^9/l$ , leczenie należy przerwać, aż nastąpi zwiększenie ich liczby do wartości bliskich prawidłowym.



Odpowiedni okres próbny dla oceny przeciwnowotworowego działania hydroksykarbamidu wynosi sześć tygodni. W przypadku znaczącego postępu choroby, leczenie hydroksykarbamidem należy przerwać. Jeśli występuje znacząca reakcja kliniczna, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony.

#### *Nadpłytkowość*

Leczenie nadpłytkowości samoistnej rozpoczyna się zwykle od dawki wynoszącej

15 mg/kg mc. na dobę i dostosowuje się tak, aby utrzymać liczbę płytek krwi poniżej  $600 \times 10^9/l$ , a liczbę białych krwinek powyżej  $4 \times 10^9/l$ .

#### *Czerwienica prawdziwa*

Leczenie czerwienicy prawdziwej należy rozpocząć od dawki dobowej 15-20 mg/kg mc. Dawkę hydroksykarbamidu należy dostosować indywidualnie, aby wartość hematokrytu utrzymywać poniżej 45 %, a liczbę płytek krwi poniżej  $400 \times 10^9/l$ . U większości pacjentów można to osiągnąć, stosując hydroksykarbamid w terapii ciągłej w przeciętnej dawce od 500 do 1000 mg na dobę.

Jeżeli wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi można dostatecznie kontrolować, terapię należy kontynuować przez czas nieokreślony.

#### *Osteomielifibroza*

W leczeniu stosuje się dawkę 5 do 20 mg/kg mc. na dobę w leczeniu początkowym, 10 mg/kg mc. na dobę w leczeniu podtrzymującym.

#### *Dzieci i młodzież*

Z uwagi na rzadkie występowanie tego typu stanów chorobowych u dzieci, nie ustalono schematu dawkowania w tej grupie wiekowej.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać większą wrażliwość na działanie hydroksykarbamidu; w takim przypadku należy zastosować u nich mniejsze dawki.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby*

Brak danych na ten temat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

#### UWAGA

Zaleca się przerwanie leczenia hydroksykarbamidem, jeżeli liczba białych krwinek będzie mniejsza niż  $2,5 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi będzie mniejsza niż  $100 \times 10^9/l$ . Działanie hydroksykarbamidu hamujące czynność szpiku kostnego ustępuje po zaprzestaniu podawania leku.

#### *Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa*

Leczenie powinien wdrożyć lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

#### *Dawkowanie*

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku powyżej 2 lat

Dawkowanie należy uzależnić od masy ciała pacjenta (mc.).

Dawka początkowa hydroksykarbamidu wynosi 15 mg/kg mc.; standardowa dawka mieści się w zakresie 15 do 30 mg/kg mc. na dobę.

Dawkę hydroksykarbamidu należy pozostawić bez zmian tak długo, jak u pacjenta występuje odpowiedź na leczenie klinicznie lub hematologicznie (np. zwiększenie stężenia hemoglobiny płodowej [HbF]., średniej objętości krwinki czerwonej [MCV]., liczby neutrofilii).

W razie braku odpowiedzi (ponowne wystąpienie przełomów lub niezmnieszenie się ich częstości występowania) dawkę dobową można stopniowo zwiększać co 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę.

W wyjątkowych okolicznościach uzasadniona może być maksymalna dawka 35 mg/kg mc. na dobę przy zapewnieniu ścisłej kontroli hematologicznej.

Jeżeli w ciągu 3-6 miesięcy pacjent nadal nie odpowiada na leczenie maksymalną dawką hydroksykarbamidu (35 mg/kg mc. na dobę), należy rozważyć trwałe odstawienie produktu leczniczego. Jeśli liczba krwinek znajduje się w zakresie toksyczności, hydroksykarbamid należy przejściowo odstawić do chwili, gdy liczba krwinek powróci do normy. Normalizacja hematologiczna zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni. Następnie leczenie można wznowić przy mniejszej dawce. Dawkę hydroksykarbamidu można później zwiększać przy ścisłej kontroli hematologicznej. Nie należy podejmować próby stosowania dawki wywołującej toksyczność hematologiczną więcej niż dwukrotnie.

Zakres toksyczności można scharakteryzować następującymi wynikami badań krwi

- neutrofile  $<2\ 000/\text{mm}^3$
- płytki krwi  $<80\ 000/\text{mm}^3$
- hemoglobina  $<4,5\ \text{g/dl}$
- retykulocyty  $<80\ 000/\text{mm}^3$ , jeśli stężenie hemoglobiny  $<9\ \text{g/dl}$

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 33 kg możliwe jest rozpoczęcie leczenia jednym z dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających hydroksykarbamid o mniejszej mocy, zarejestrowanych do stosowania w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku powyżej 2 lat.

Dla dzieci, które nie umieją połykać kapsułek, zaleca się podawanie hydroksykarbamidu w innej postaci farmaceutycznej.

U osób dorosłych, które nie mają problemów z przetykaniem, odpowiednie i dogodniejsze mogą być stałe, doustne postaci farmaceutyczne.

Dostępne są długofalowe dane dotyczące długotrwałego stosowania hydroksykarbamidu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową dla dzieci i młodzieży; obserwację prowadzono przez 12 lat u dzieci i młodzieży oraz ponad 13 lat u dorosłych. Obecnie nie wiadomo, jak długo należy leczyć pacjentów hydroksykarbamidem. Długość leczenia ustala lekarz prowadzący na podstawie oceny stanu klinicznego i hematologicznego konkretnego pacjenta.

Szczególne populacje

### *Dzieci w wieku do 2 lat*

Z uwagi na niewielką ilość danych długoterminowych dotyczących leczenia hydroksycarbamidem dzieci w wieku do 2 lat, w tej grupie pacjentów nie ustalono schematów dawkowania, dlatego w tej populacji nie zaleca się leczenia hydroksycarbamidem.

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva, ponieważ wydalanie przez nerki stanowi główną drogę eliminacji leku. U pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\leq 60$  ml/min początkową dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć o 50%. W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi. Produktu Hydroxycarbamid Teva nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma dostępnych danych wskazujących na określoną modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi. Ze względów bezpieczeństwa, produkt Hydroxycarbamid Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

### **Sposób podania**

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, nie dopuszczając do ich rozpadu w jamie ustnej.

### **Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe.

Kod ATC: L01 XX 05

Dokładny mechanizm działania hydroksycarbamid nie jest w pełni znany. Jednym z mechanizmów działania hydroksycarbamidu jest podwyższenie stężenia hemoglobiny płodowej (HbF) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. HbF zaburza polimeryzację HbS, a tym samym hamuje wytwarzanie krwinki czerwonej sierpowatej. We wszystkich badaniach klinicznych, po zastosowaniu hydroksycarbamid stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia HbF w porównaniu z poziomem początkowym.

Wykazano, że hydroksycarbamid jest związany z wytwarzaniem tlenu azotu, sugerując, że tlenek azotu pobudza wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), który następnie aktywuje kinazę białkową i zwiększa wytwarzanie HbF. Inne znane działanie farmakologiczne hydroksycarbamid, które może przyczyniać się do jego korzystnego wpływu w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, obejmuje zmniejszanie liczby neutrofilów, zwiększanie zawartości wody w erytrocytach, zwiększanie podatności krwinek sierpowatych na odkształcanie oraz modyfikację przylegania krwinek czerwonych do śródbłonka.

Ponadto hydroksycarbamid powoduje natychmiastowe hamowanie syntezy DNA poprzez działanie jako inhibitor reduktazy rybonukleotydowej, bez zaburzania syntezy kwasu rybonukleinowego lub białek.

## Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia (poniżej  $2,5 \times 10^9/l$ ), trombocytopenia (poniżej  $100 \times 10^9/l$ ) lub ciężka niedokrwistość.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Child-Pugha).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30 \text{ ml/min}$ ).
- Cięża i okres karmienia piersią.

## Przedawkowanie

U pacjentów przyjmujących dawki hydroksykarbamidu kilkakrotnie większe od zalecanych zaobserwowano ostre objawy śluzówkowo-skinne. Mogą wystąpić: bolesność, sinoczerwony rumień, obrzęk dłoni i podeszew stóp, po którym następuje łuszczenie się skóry rąk i stóp, nasilone uogólnione przebarwienia skóry oraz zapalenie jamy ustnej.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano neutropenię w odosobnionych przypadkach przedawkowania hydroksykarbamidu (1,43 razy i 8,57 razy powyżej maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej  $35 \text{ mg/kg mc. na dobę}$ ). Z uwagi na możliwość opóźnienia normalizacji stanu, zaleca się kontrolowanie parametrów krwi przez kilka tygodni po przedawkowaniu.

Leczenie doraźne polega na płukaniu żołądka, a następnie wdrożeniu leczenia podtrzymującego i kontrolowaniu czynności układu krwiotwórczego.

## Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku jest działaniem niepożądanym, które powoduje konieczność zmniejszenia dawki. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, rzadko jednak wymagają one zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia.

### *Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa*

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, a najpowszechniejszym jej objawem - neutropenia. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem toksycznym hydroksykarbamidu, które ulega ograniczeniu po zmniejszeniu dawki. Jeśli nie zostanie osiągnięta maksymalna tolerowana dawka, przejściowa mielotoksyczność występuje zwykle u mniej niż 10% pacjentów, podczas gdy przy maksymalnej tolerowanej dawce odwracalna supresja szpiku kostnego może wystąpić u ponad 50% pacjentów. Tych działań niepożądanych należy się spodziewać w oparciu o właściwości farmakologiczne hydroksykarbamidu. Stopniowe zwiększanie dawki może pomóc ograniczyć występujące działania niepożądane.

Dane kliniczne uzyskane od pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową nie wykazują dowodów niepożądanego wpływu hydroksykarbamidu na czynność wątroby i nerek.

Poniżej podano możliwe działania niepożądane hydroksykarbamidu w zależności od częstości występowania, z podziałem na narządy i układy, których dotyczą. Częstość określono

następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 37. Działania niepożądane - hydroksykarbamid.**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Częstość nieznana	Zakażenie parwowirusem B19
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego <sup>1</sup> , w tym neutropenia ( $< 2,0 \times 10^9/l$ ), retykulocytopenia ( $< 80 \times 10^9/l$ ), makrocytoza <sup>2</sup>
Często	Leukopenia, zwiększona liczba megaloblastów, matopłytkowość ( $< 80 \times 10^9/l$ ), niedokrwistość (hemoglobina $< 4,5$ g/dl) <sup>3</sup>
Niezbyt często	W trakcie leczenia hydroksykarbamidem może wystąpić megaloblastoza, niepoddająca się leczeniu kwasem foliowym ani witaminą B12
Częstość nieznana	Niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Anoreksja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	Bóle głowy, zawroty głowy, stany dezorientacji, omamy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana	Krwawienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	Ostre reakcje ze strony płuc w postaci rozlanych nacieków płucnych, duszności, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.
Częstość nieznana	Choroby śródmiąższowe płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Biegunka, zaparcia Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, anoreksja), będące rezultatem jednoczesnego leczenia hydroksykarbamidem i napromieniania, można zwykle kontrolować przerywając czasowo podawanie hydroksykarbamidu.
Niezbyt często	Nudności, wymioty
Częstość nieznana	Wrzód przewodu pokarmowego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Wysypka grudkowo-plamkowa, rumień twarzy, rumień dłoni i stóp
Rzadko	Wypadanie włosów
Bardzo rzadko	Zmiany skórne przypominające zapalenie skóro-mięśniowe, przebarwienia lub zmiany zanikowe skóry i paznokci, owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd, rogowacenie, rak skóry (płaskokomórkowy, podstawnkomórkowy), sinoczerwone grudki, łuszczenie się skóry, toczeń rumieniowaty układowy i skórny
Częstość nieznana	Suchość skóry

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Przemijające zaburzenie czynności kanalików nerkowych, któremu towarzyszy zwiększenie stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy.
Rzadko	Utrudnione i bolesne oddawanie moczu
Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	Oligospermia, azospermia <sup>4</sup>
Częstość nieznana	Brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej, gorączka polekowa, dreszcze, złe samopoczucie
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana	Ciężka hipomagnezemia, zwiększenie masy ciała <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Normalizacja hematologiczna zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni od odstawienia hydroksykarbamidu

<sup>2</sup>Makrocytoza wywoływana przez hydroksykarbamid nie jest zależna od witaminy B12 lub kwasu foliowego.

<sup>3</sup>Głównie z powodu zakażenia parwowirusem lub sekwestracji śledziony.

<sup>4</sup>Oligospermia i azospermia są na ogół odwracalne, ale należy je uwzględnić w przypadku planowania ojcostwa. Te zaburzenia są również związane z pierwotną chorobą.

<sup>5</sup>Może być skutkiem poprawy ogólnego stanu pacjenta

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksykarbamidem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksykarbamidem.

Hydroksykarbamid może obniżać klirens żelaza w osoczu i wykorzystanie żelaza przez erytrocyty. Jednakże nie wydaje się wpływać na zmianę czasu przeżycia krwinek czerwonych.

Duże dawki leku mogą wywoływać umiarkowaną senność.

Hydroksykarbamid może zaostrzyć stan zapalny błon śluzowych, będący efektem wtórnym napromieniania. Może spowodować nawrót rumienia i przebarwień we wcześniej napromienianych tkankach. W odosobnionych przypadkach, po wieloletniej codziennej terapii podtrzymującej hydroksykarbamidem zaobserwowano występowanie rumienia, zmian zanikowych skóry i paznokci, łuszczenie się skóry, sinoczerwone grudki, łysienie, zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, rogowacenie, raka skóry (płaskokomórkowego, podstawnkomórkowego), owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd i przebarwienia skóry i paznokci.

## Kompetencje personelu

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

# Imatynib

## Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Imatinib Accord jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu;
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przetłomu blastycznego;
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią;
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii;
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. *myelodysplastic/myeloproliferate* - MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR);
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. *Hypereosinophilic Syndrome* - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia* - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

Nie określono wpływu imatynibu na efekt zabiegu transplantacji szpiku.

Imatinib Accord jest wskazany w:

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors* - GIST);
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST); acjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego;

leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. *dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

## Dawkowanie i sposób podania

### Dawkowanie

*Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów*

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML. Faza przewlekła jest definiowana jako stan, który spełnia wszystkie podane kryteria: ilość blastów we krwi i szpiku jest < 15%, ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest < 20%, a liczba płytek jest > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie akceleracji. Faza akceleracji jest definiowana jako stan, który spełnia którekolwiek z podanych kryteriów: ilość blastów we krwi i szpiku jest ≥ 15% ale < 30%, ilość blastów i promielocytów we krwi i szpiku jest ≥ 30% (pod warunkiem, że ilość blastów jest < 30%), ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest ≥ 20%, liczba płytek jest < 100 x 10<sup>9</sup>/l i jest to niezwiązane z leczeniem.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przelomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest ≥ 30% lub jako obecność ognisk pozaszpikowych choroby innych niż w powiększonych wątrobie i śledzionie.

Czas trwania leczenia: w badaniach klinicznych leczenie imatynibem było kontynuowane do czasu progresji choroby. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej.

U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub przelomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

#### *Dawkowanie w CML u dzieci i młodzieży*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup> pc.). U dzieci i młodzieży w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę 340 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części - jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby dzieci i młodzieży. Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

U dzieci i młodzieży, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m<sup>2</sup> pc do 570 mg/m<sup>2</sup> pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie



obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

#### *Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów*

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL.

We wszystkich fazach leczenia konieczny jest nadzór hematologów doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z tą chorobą.

Schemat dawkowania: Na podstawie istniejących danych, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL. Czas trwania leczenia imatynibem może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na imatynib dawała lepsze wyniki.

Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia produktem leczniczym Imatinib w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna, skuteczna i może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby.

#### *Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci i młodzieży*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup> pc.). U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL zaleca się dawkę dobową w wysokości 340 mg/m<sup>2</sup> pc. (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg).

#### *Dawkowanie w MDS/MPD*

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

Czas trwania leczenia: w jedynym badaniu klinicznym przeprowadzonym do tej pory, leczenie imatynibem kontynuowano do chwili wystąpienia progresji choroby. W momencie przeprowadzania analizy, mediana czasu leczenia wynosiła 47 miesięcy (24 dni - 60 miesięcy).

#### *Dawkowanie w HES/CEL*

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść.

#### *Dawkowanie w GIST*

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord u dorosłych pacjentów z postaciami GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, wynosi 400 mg/dobę.

Dane dotyczące zwiększenia dawki leku z 400 mg do 600 mg lub 800 mg u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w czasie stosowania mniejszej dawki, są ograniczone.

Czas leczenia: w badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z GIST produkt Imatinib Accord był podawany aż do wystąpienia progresji choroby. W momencie analizy danych mediana czasu leczenia wynosiła 7 miesięcy (od 7 dni do 13 miesięcy). Skutek zaprzestania leczenia po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie nie został zbadany.

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 36 miesięcy.

#### *Dawkowanie w DFSP*

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib u dorosłych pacjentów z postaciami DFSP wynosi 800 mg/dobę.

#### **Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane**

##### *Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie imatynibem do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania imatynibu do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5-krotna wartość górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5-krotna wartość górnej granicy normy. Leczenie imatynibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci i młodzieży z 340 mg/m<sup>2</sup> pc. do 260 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę.

##### *Hematologiczne działania niepożądane*

Zaleca się zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia w przypadku ciężkiej neutropenii lub trombocytopenii, zgodnie ze wskazówkami podanymi w poniższej tabeli.

**Tab. 38. Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią.**

HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać podawanie produktu Imatinib Accord aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, a płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatinib Accord w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
CML w fazie przewlekłej, MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (po dawce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatinib Accord w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatinib Accord w dawce zmniejszonej do 300 mg.

CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m <sup>2</sup> pc.)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Przerwa. leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC . 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi . 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Ponownie rozpocz.. leczenie produktem Imatinib Accord w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, powtórzy. postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wróci. do podawania produktu Imatinib Accord w dawce zmniejszonej do 260 mg/m <sup>2</sup> pc.
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatinib Accord do 400 mg. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m <sup>2</sup> pc.)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatinib Accord do 260 mg/m <sup>2</sup> pc. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m <sup>2</sup> pc. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m <sup>2</sup> pc.
DFSP (w dawce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. Wznowić leczenie produktem Imatinib Accord w dawce 600 mg. W razie ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatinib Accord w dawce zmniejszonej do 400 mg.

ANC (ang. *absolute neutrophil count*) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

<sup>a</sup> występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia

Źródło: ChPL Imatinib Accord

### Szczególne populacje pacjentów

**Dzieci i młodzież:** imatynib jest głównie metabolizowany przez wątrobę. Pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy podawać minimalną zalecaną dawkę 400 mg na dobę. Dawkę tę można zmniejszyć w przypadku nietolerancji.

Tab. 39. Klasyfikacja zaburzeń wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby	Próby czynnościowe wątroby
Łagodne	Bilirubina całkowita: =1,5 GGN AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina całkowita > GGN)

Umiarkowane	Bilirubina całkowita: > 1,5-3,0 GGN AspAT: dowolna wartość
Ciężkie	Bilirubina całkowita: > 3-10 GGN AspAT: dowolna wartość

GGN = górna granica normy w danej instytucji  
AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Źródło: ChPL Imanitib Accord

### *Niewydolność nerek*

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub dializowani powinni otrzymywać minimalną zalecaną dawkę 400 mg na dobę jako dawkę początkową. Jednakże, u tych pacjentów zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku nietolerancji. Jeśli dawka jest tolerowana, może zostać zwiększona w przypadku braku skuteczności.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których brało udział ponad 20% pacjentów powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności specjalnego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

### *Populacja dzieci i młodzieży*

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat oraz u dzieci z Ph+ALL w wieku poniżej 1 roku. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci MDS/MPD, DFSP, i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności imatynibu u dzieci z MDS/MPD, DFSP, i HES/CEL w wieku poniżej 18 lat.

Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### **Sposób podawania**

Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.

Pacjentom, którzy nie są zdolni połknąć tabletek powlekanych, można zawiesić tabletki w szklance wody mineralnej lub soku jabłkowego. Potrzebną ilość tabletek należy umieścić w odpowiedniej ilości napoju (w około 50 ml - tabletkę 100 mg i w około 200 ml - tabletkę 400 mg) i mieszać łyżeczką. Zawiesina powinna być podana natychmiast po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

### **Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej

kod ATC: L01EA01

#### Mechanizm działania

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit,

receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## **Przedawkowanie**

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

### *Pacjenci dorośli*

1200 do 1600 mg (różny czas trwania między 1 do 10 dni): nudności, wymioty, biegunka, wysypka, rumień, obrzęk, obrzmienie, zmęczenie, kurcze mięśni, trombocytopenia, pancytopenia, ból brzucha, ból głowy, zmniejszenie apetytu.

1800 do 3200 mg (aż do 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, mialgia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyny, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądkowo-jelitowy.

6400 mg (pojedyncza dawka): w literaturze zanotowano jeden przypadek pacjenta, u którego wystąpiły nudności, wymioty, ból brzucha, gorączka, obrzęk twarzy, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności transaminaz.

8 do 10 mg (pojedyncza dawka): donoszono o wymiotach i bólu żołądkowo-jelitowym.

### *Dzieci i młodzież*

U jednego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 400 mg wystąpiły: wymioty, biegunka i brak łaknienia, u innego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 980 mg wystąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek i biegunka.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować oraz zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

## **Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć szereg objawów, których związek z działaniami niepożądanymi jest trudny do ustalenia ze względu na różnorodność objawów związanych z chorobą podstawową, jej postępowaniem i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo

rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących GIST leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. CTC.- Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umieszczenie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego. Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem.

Do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkodzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii. Biorąc pod uwagę ograniczoną bazę danych o bezpieczeństwie, zdarzenia niepożądane zgłaszane do tej pory u dzieci i młodzieży są zgodne z profilem bezpieczeństwa znanym u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL są bardzo ograniczone, jednak nie odnotowano żadnych nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu imatynibu oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być poważne, lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano wykaz objawów niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Objawy te przedstawiono wg klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często

( $\geq 1/1000$ , do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

**Tab. 40. Działania niepożądane - imatynib.**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	Zakażenia wirusem Herpes zoster, Herpes simplex, zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
Rzadko	Zakażenia grzybicze
Częstość nieznana	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Częstość nieznana	Krwawienie z guza/martwica guza*
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Wstrząs anafilaktyczny*
Rzadko	Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
Często	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
Niezbyt często	Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
Rzadko	Niedokrwistość hemolityczna, mikroangiopatia zakrzepowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Jadłowstręt
Niezbyt często	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
Rzadko	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsenna
Niezbyt często	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
Rzadko	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy <sup>2</sup>
Często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
Niezbyt często	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
Rzadko	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
Częstość nieznana	Obrzęk mózgu*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
Niezbyt często	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
Rzadko	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
Częstość nieznana	Krwotok do ciała szklistego*
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc

Rzadko	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Częstość nieznana	Zapalenie osierdzia*, tamponada serca*
<b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>	
Często	Zaczerwienie twarzy, krwotok
Niezbyt często	Nadciśnienie, krwiał, krwiał podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
Częstość nieznana	Zakrzepica/zator*
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
Niezbyt często	Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
Rzadko	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
Częstość nieznana	Ostra niewydolność oddechowa <sup>11*</sup> , choroba śródmiąższowa płuc*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>
Często	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przetykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smółowate stolce, zapalenie przetyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
Rzadko	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
Częstość nieznana	Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchylka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbuszowaty (GAVE)*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Niezbyt często	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka
Rzadko	Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
Często	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
Niezbyt często	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczycy, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe, zapalenie tkanki tłuszczowej <sup>12</sup>
Rzadko	Ostra dermataza z gorączką i neutrofilii (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis), pęcherzyca*
Częstość nieznana	Zespół ręka-stopą*, rogowacenie liszajowate*, liszaj plaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*, pseudoporfiria*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni <sup>9</sup> , bóle stawów i bóle kości <sup>10</sup>
Często	Obrzęk stawów
Niezbyt często	Sztywność stawów i mięśni, martwica kości*
Rzadko	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
Częstość nieznana	Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
Częstość nieznana	Przewlekła niewydolność nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
Rzadko	Krwotoczne ciałko żółte/krwotoczna torbiel jajnika
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	



Bardzo często	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
Często	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni
Niezbyt często	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała
Często	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Rzadko	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

\* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imatinib w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane zgłaszane podczas nadal trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatinib nie zawsze jest możliwe.

1 Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.

2 Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.

3 W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

4 Zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).

5 Wysięk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

6-7 Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST.

8 Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.

9 Bóle mięśniowo-szkieletowe występujące podczas stosowania imatinibu lub po zaprzestaniu stosowania, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

10 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

11 Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

12 W tym rumień guzowaty

*Źródło: ChPL Imatinib Accord*

## Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

### *Hematologia*

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami leku  $\geq 750$  mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocytopenii (liczba płytek krwi  $< 50 \times 10^9/l$ ) była 4-6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59-64% i 44-63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia).

U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4 stopnia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi  $< 10 \times 10^9/l$ ) obserwowano odpowiednio u 3,6% i  $< 1\%$  pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie imatinibem. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia

obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwistość 3 i 4 stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u części pacjentów mogło to być związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3 i 4 stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3 u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4 stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. W ciągu dalszego leczenia wartości pozostawały na tym samym poziomie.

### *Biochemia*

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (< 5%) lub stężenia bilirubiny (< 1%). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (średni czas trwania tych incydentów wynosił około jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano podwyższenie aktywności ALAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3 lub 4 u 6,8% pacjentów oraz podwyższenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3 lub 4 u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

## **Kompetencje personelu**

Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi.

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

## Spis tabel

Tab. 1 Parametry serologiczne i cytogenetyczne charakterystyczne dla wariantów mieloproliferacyjnego i limfoproliferacyjnego HES [Helbig 2015].....	10
Tab. 2 Obraz kliniczny HES z podziałem na układy i narządy [PTOK 2020, Szczeklik 2022, Sheikh 2007]. .....	10
Tab. 3 Charakterystyka demograficzna pacjentów chorych na HES [Requena 2022].....	13
Tab. 4 Liczebności populacji dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. ....	13
Tab. 5. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym oraz limfocytowym zespołem hipereozynofilowym. ....	14
Tab. 6. Schematy terapeutyczne stosowane w HES [Klion 2022, Shomali 2022, PTOK 2020]. .....	15
Tab. 7. Przegląd interwencji zgodnych z wytycznymi praktyki klinicznej. ....	16
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	25
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tab. 10. Wykaz działań niepożądanych. ....	29
Tab. 11. Sposób i poziom finansowania mepolizumabu. ....	30
Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ....	31
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii Nucala.....	33
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla mepolizumabu w analizowanym wskazaniu. ....	46
Tab. 15. Przykłady leków zaliczanych do SoC w leczeniu pacjentów z HES. ....	49
Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów - HES. ....	49
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – prednizon.....	51
Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – metotreksat. ....	51
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – azatiopryna. ....	53
Tab. 20. Charakterystyka SoC – interferon $\alpha$ .....	54
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – cyklosporyna. ....	55
Tab. 22. Charakterystyka SoC – hydroksykarbamid.....	55
Tab. 23. Charakterystyka SoC – imatynib.....	57
Tab. 24. Wagi punktów końcowych wg GRADE - HES.....	59
Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	61
Tab. 26 Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce - HES.....	68
Tab. 27 Działania niepożądane - prednizon. ....	134
Tab. 28 Modyfikacja dawki - metotreksat. ....	136
Tab. 29 Działania niepożądane - metotreksat. ....	141
Tab. 30 Działania niepożądane - azatiopryna.....	150

Tab. 31 Działania niepożądane - cyklosporyna.....	160
Tab. 32. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. ....	164
Tab. 33 Skala punktowa - interferon $\alpha$ . ....	165
Tab. 34. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Pegasys u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. ....	167
Tab. 35 stanowi podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C produktem Pegasys w monoterapii oraz podczas leczenia skojarzonego produktem Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Działania niepożądane leku opisane w badaniach klinicznych przedstawione zostały w tabeli zgodnie z częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W przypadkach zgłaszanych spontanicznie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania danego objawu jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup objawów o odrębnej częstości występowania, poszczególne działania niepożądane przedstawione są według malejącej rangi powikłań.....	169
Tab. 36. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób z pzwz B lub pzwz C lub w terapii skojarzonej z rybawiryną u pacjentów z pzwz C w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.....	171
Tab. 37. Działania niepożądane - hydroksykarbamid. ....	180
Tab. 38. Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią. ....	185
Tab. 39. Klasyfikacja zaburzeń wątroby. ....	186
Tab. 40. Działania niepożądane - imatynib. ....	190

# Spis rysunków

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku eozynofilii [BSH 2017].  
..... 15

# Bibliografia

- AAAI 2020** Dostęp online (07.08.2023 r.): <https://www.aaaai.org/conditions-treatments/related-conditions/hypereosinophilic-syndrome>
- ACR 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. [https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf) [Dostęp: 12.2024].
- BSH 2017** Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, Ewing J, Harrison CN, Knapper S, McLornan D, Mead AJ, Radia D, Bain BJ; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017 Feb;176(4):553-572
- ChPL leków uwzględnionych w analizie** ChPL pochodzące ze strony Rejestru produktów leczniczych, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- EULAR 2022** Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 16:ard-2022-223764
- G-BA 2022** Dostęp internetowy: 16.08.2023 r. (aktualizacja 06.12.2024 r.): [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5435/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-748\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5435/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-748_EN.pdf)
- HAS 2022** Dostęp internetowy: 16.08.2023 r. (aktualizacja 06.12.2024 r.): [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/nucala\\_200422\\_summary\\_ct19631.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/nucala_200422_summary_ct19631.pdf)
- Helbig 2015** Helbig G, Kyrz-Krzemień S. Jak postępujemy u chorego z zespołem hipereozynofilowym?. *Acta Haematologica Polonica.* 2015; 46(2):142-148
- Helbig 2021** Helbig G, Klion AD. Hypereosinophilic syndromes - An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment. *Blood Rev.* 2021 Sep;49:100809
- Hwee 2023** Hwee J, Huynh L, Du S, Kwon N, Jakes RW, Alfonso-Cristancho R, Baylis L, Requena G, Khanal A, Rothenberg ME, Sheng Duh M. Hypereosinophilic syndrome in Europe: Retrospective study of treatment patterns, clinical manifestations, and healthcare resource utilization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jun;130(6):768-775
- IQWIG 2022** Dostęp internetowy: 16.08.2023 r. (aktualizacja 06.12.2024 r.): [https://www.iqwig.de/download/a22-45\\_mepolizumab\\_addendum-to-commission-a21-152\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-45_mepolizumab_addendum-to-commission-a21-152_v1-0.pdf)
- Klion 2022** Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022 Dec 9;2022(1):47-54

<b>NHSScotland 2022</b>	Dostęp internetowy: 16.08.2023 r. (aktualizacja 06.12.2024 r.): <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6855/mepolizumab-nucala-hs-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6855/mepolizumab-nucala-hs-non-sub-final-april-2022-for-website.pdf</a>
<b>NICE 2022</b>	Dostęp internetowy: 16.08.2023 r. (aktualizacja 06.12.2024 r.): <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta846/resources/mepolizumab-for-treating-severe-hypereosinophilic-syndrome-terminated-appraisal-pdf-82613495112901">https://www.nice.org.uk/guidance/ta846/resources/mepolizumab-for-treating-severe-hypereosinophilic-syndrome-terminated-appraisal-pdf-82613495112901</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	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.
<b>Poręba 2010</b>	Poreba M, Rostoff P, Konduracka E, Pikul P, Rucińska M, Pasowicz M, Piwowarska W. Choroba endomiokardialna jako pierwsza manifestacja zespołu hipereozynofilowego. <i>Kardiologia polska</i> . 2010; 68. 440-5
<b>PTOK 2020</b>	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory mieloidalne i limfoidalne przebiegające z eozynofilią. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2020
<b>Requena 2021</b>	Requena G, Logie J, Gibbons DC, Steinfeld J, Van Dyke MK. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. <i>Immun Inflamm Dis</i> . 2021 Dec;9(4):1447-1451
<b>Requena 2022</b>	Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N, Van Dyke MK. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2022 Aug;10(8):2125-2134
<b>Roufosse 2007</b>	Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2007 Sep 11;2:37
<b>Roufosse 2020</b>	Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ; HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2020 Dec;146(6):1397-1405
<b>Rozporządzenie MZ 2023</b>	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
<b>Sheikh 2007</b>	Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. <i>Immunol Allergy Clin North Am</i> . 2007 Aug;27(3):333-55
<b>Stanowisko grupy roboczej 2024</b>	Kuna P, Jassem E, Wiatr E, Bazan-Socha S, Kupryś-Lipińska I. Choroby hipereozynofilowe - diagnoza i podejście terapeutyczne - praktyczne stanowisko polskiej grupy roboczej. <i>Otolaryngol Pol</i> . (2024);78(6):1-13.
<b>Szczeklik 2022</b>	Dostęp online (04.08.2023 r.): <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.9">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.9</a>
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>WHO 2022</b>	Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. <i>Am J Hematol</i> . 2022 Jan 1;97(1):129-148