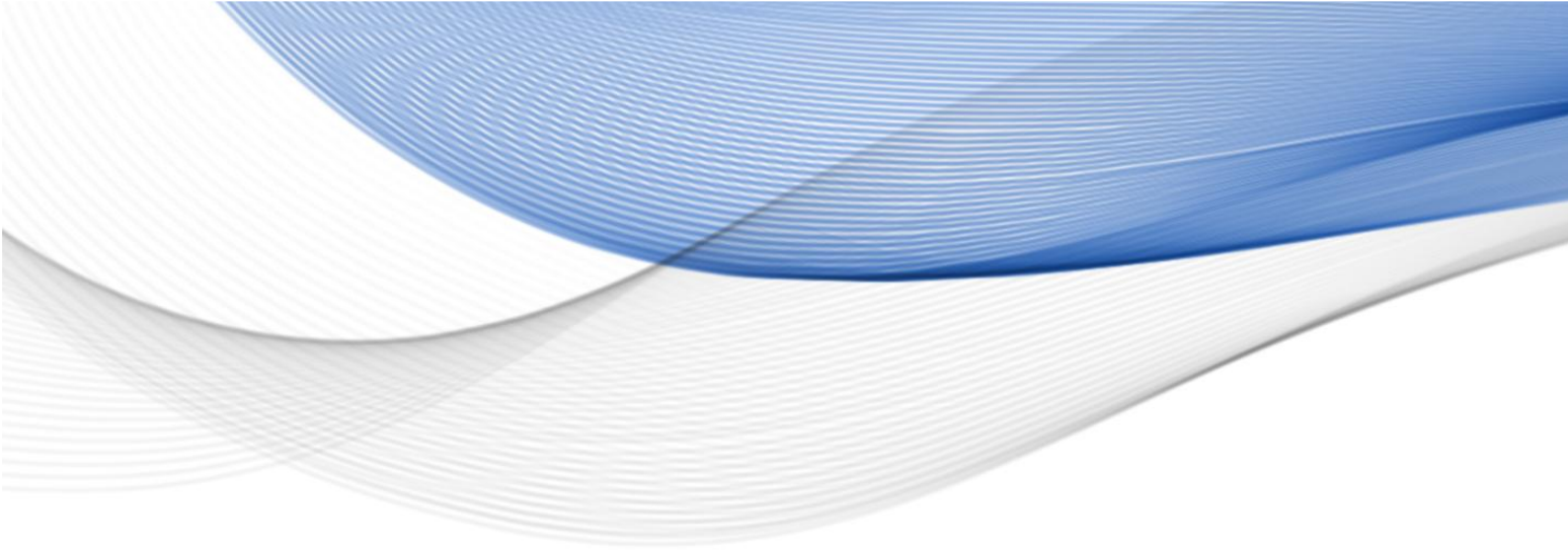




Spesolimab (Spevigo®) w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Dziekońskiego 3, 00-728 Warszawa

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz LEO Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Etiologia i patogenezę	10
2.3 Rozpoznawanie	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.5 Ocena zaawansowania choroby	15
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
2.9 Wybór populacji docelowej	40
3 Interwencja	42
3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	42
3.2 Charakterystyka interwencji	42
3.2.1 Zarejestrowane wskazania	43
3.2.2 Dawkowanie i sposób podania	43
3.2.3 Mechanizm działania	45
3.2.4 Przeciwwskazania	45
3.2.5 Przedawkowanie	45
3.2.6 Działania niepożądane	45
3.2.7 Kompetencje personelu medycznego	46
3.3 Status refundacyjny w Polsce	47
3.4 Wnioskowane warunki refundacji dla leku spesolimab	47
3.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku spesolimab	49
3.6 Rekomendacje refundacyjne	49
3.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	49
3.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
4 Technologie opcjonalne	55
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	55
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	56

4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	62
4.3.1	Acytretyna.....	62
4.3.2	Cyklosporyna	69
4.3.3	Metotreksat	78
4.3.4	Leki biologiczne	86
5	Efekty zdrowotne	177
6	Rodzaj i jakość dowodów	179
7	Podsumowanie	180
	Aneks 1. Program lekowy	182
	Spis rysunków.....	186
	Spis tabel	187
	Bibliografia	189

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DLQI	Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERASPEN	<i>The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network</i>
FACIT	Wskaźnik funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPP	uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i>)
GPPASI	Wskaźnik ciężkości i obszaru łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i>)
GPPGA	<i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i>
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
i.v	infuzja dożylna (ang. <i>intravenous therapy</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PSS	Wynik oceny nasilenia łuszczycy krostkowej (ang. <i>Pustular Severity Score</i>)
PV	łuszczyca zwyczajna (ang. <i>psoriasis vulgaris</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RP	Rada Przejrzystości
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie zakresu analizy HTA dla produktu leczniczego spesolimab (Spevigo®) w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*, GPP) u pacjentów w wieku ≥ 12 . lat, wykonywanej w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych.

Problem zdrowotny

Łuszczycza krostkowa jest rzadką odmianą łuszczycy, która wyróżnia się kilkoma postaciami klinicznymi:

- ograniczona dłoni i stóp Königsbeck-Barber,
- ograniczona akralną (acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau),
- rozsiana (psoriasis vulgaris cum pustulatione),
- uogólniona von Zumbusch (ostra, erythrodermiczna).

Wyróżnia się postać uogólnioną i ograniczoną. W postaci uogólnionej wyróżnia się odmianę von Zumbusch przebiegającą z objawami ogólnymi: wysoką gorączką, dreszczami, złym samopoczuciem. Ponadto w kręgu łuszczycy krostkowej uogólnionej znajduje się liszajec opryszczkowaty (impetigo herpetiformis), który występuje u kobiet ciężarnych i u dzieci. Z kolei postać ograniczona może przebiegać jako łuszczycza krostkowa dłoni i stóp (palmoplantar pustular psoriasis). Rzadziej przyjmuje formę ciągłego krostkowego zapalenia skóry palców (acrodermatitis continua Hallopeau).

Najcięższą postacią łuszczycy krostkowej jest postać uogólniona, która często przebiega z objawami ogólnoustrojowymi, a w przypadku niewłaściwego leczenia może być przyczyną zgonu. Szacunkowa częstość występowania GPP wśród wszystkich pacjentów z łuszczycą wynosi od 0,6% do 2,4%. GPP klasyfikuje się jako chorobę rzadką z częstością występowania na świecie wahającą się pomiędzy 1 a 9 na 1 000 000 osób.

Uogólniona łuszczycza krostkowa jest potencjalnie zagrażającą życiu autozapalną chorobą skóry, charakteryzującą się rozległą erupcją jałowych, widocznych krost, która występuje z lub bez ogólnoustrojowych objawów bólu, gorączki, ogólnego złego samopoczucia, zmęczenia i objawów pozaskórnych, tj. zapalenie stawów i neutrofilowe zapalenie dróg żółciowych.

Przebieg kliniczny GPP może być nawracający z nawracającymi zaostrzeniami lub trwały z przerywanymi zaostrzeniami. Częstotliwość zaostrzeń różni się u poszczególnych pacjentów, a zaostrzenia mogą być spontaniczne lub wywoływane m.in. przez infekcje górnych dróg oddechowych, stres, leki, odstawienie leków i ciężę.

Nasilenie choroby może wahać się od łagodnego do ciężkiego, a u poszczególnych pacjentów może występować różny zakres choroby, nasilenie oraz objawy skórne i pozaskórne przy każdym zaostrzeniu.

Epidemiologia

GPP to rzadka choroba, której roczna częstość występowania waha się od 1,76 na 1 000 000 osób we Francji w 2004 r. do 1,53 na 100 000 osób w Szwecji w 2015 r., a punktowa częstość występowania od 7,46 na 1 000 000 osób w Japonii (1983-1989) do 9,1 na 100 000 osób w Szwecji (2004-2015) [Bachelez

2022]. Zachorowalność w Japonii w latach 1983-1989 wynosiła 16,5 nowych przypadków na rok, a we Francji w 2004 r. - 0,64/1 000 000/rok [Augey 2006].

Chociaż GPP może występować u dzieci, zwykle pojawia się w wieku dorosłym [Bachelez 2022]. Kobiety mają tendencję do nieistotnego statystycznie wcześniejszego początku choroby w porównaniu z mężczyznami, ze średnim wiekiem 39,4 lat w porównaniu do 44,3 lat [Benjergdes 2016].

Metody leczenia

Podobnie jak w przypadku łuszczycy plackowatej stosuje się leczenie miejscowe, fototerapię, ogólnoustrojowe leczenie niebiologiczne oraz ogólnoustrojowe leczenie biologiczne. Niebiologiczne terapie ogólnoustrojowe, w tym kortykosteroidy, acytretyna, cyklosporyna i metotreksat, były zwykle stosowane jako opcje pierwszego rzutu w leczeniu GPP, chociaż dowody na ich poparcie są ograniczone. Inne niebiologiczne środki, które były stosowane w leczeniu GPP, również z ograniczonymi dowodami, obejmują mykofenolan mofetylu, hydroksymocznik, apremilast i kolchicynę. Biorąc pod uwagę ostre, zagrażające życiu cechy zaostrzeń GPP, cyklosporyna jest czasami preferowana ze względu na jej szybki początek działania.

W Japonii i innych krajach azjatyckich do leczenia tej choroby zatwierdzono kilka leków biologicznych, w tym inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol), inhibitory IL-17/IL17R (secukinumab, brodalumab i ixekizumab) oraz inhibitory IL-23 (risankizumab i guselkumab). Chociaż terapie te są zatwierdzone do stosowania w GPP w Japonii, wszystkie z nich budzą wątpliwości pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu GPP. Ich skuteczność w leczeniu ostrych zaostrzeń jest nieznana, a dowody kliniczne potwierdzające ich stosowanie są skąpe i pochodzą zazwyczaj z badań otwartych lub serii przypadków u pacjentów z GPP. Dlatego dostęp do nowych terapii GPP o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności i bezpieczeństwie, stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., [Obwieszczenie MZ] aktualnie w Polsce, pacjenci z uogólnioną łuszczycą krostkową leczeni są w ramach refundacji aptecznej - dostępna jest tylko acytretyna.

W 2023 roku <5 pacjentów otrzymało leki z następującymi substancjami czynnymi: infliksymab, adalimumab, methoxsalenum w ramach RDTL [NFZ Łuszczycy krostkowa 2025]. Ponad to, według tego samego źródła, żaden pacjent z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L40.1 uogólniona łuszczycy krostkowa, nie był leczony w ramach Programu Lekowego B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej [NFZ Łuszczycy krostkowa 2025].

Pacjenci z tym rozpoznaniem są również leczeni w ramach JGP J38 CIĘŻKIE CHOROBY DERMATOLOGICZNE.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci w wieku >12. r.ż. z uogólnioną łuszczycą krostkową (ang. Generalized Pustular Psoriasis, GPP) w fazie zaostrzenia (zgodnie z kryteriami Programu Lekowego)
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi produkt leczniczy spesolimab (Spevigo®);

- (C) komparatory, do których należą:
 - Acytretyna
 - Cyklosporyna
 - Metotreksat
 - Leki biologiczne
 - TNF inhibitor:
 - adalimumab,
 - etanercept,
 - infliksymab,
 - certolizumab pegol,
 - IL-23 inhibitor:
 - guselkumab,
 - tyldrakizumab,
 - ryzankizumab,
 - Inhibitory IL-17:
 - sekukinumab,
 - iksekizumab,
 - bimekizumab (podwójny inhibitor IL-17A i IL-17F),
 - Inhibitory IL-12/23
 - ustekinumab.
 - w przypadku braku prac dla komparatora - naturalny przebieg choroby.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - w zakresie skuteczności klinicznej: ocena nasilenia choroby, częstość występowania zaostrzeń GPP;
 - jakość życia;
 - w zakresie analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w tym szczególnie: zdarzenia niepożądane ogółem oraz poważne zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne:
 - Badania randomizowane z grupą kontrolną.
 - Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).
 - Badania eksperymentalne jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).

- Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.
- opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy RCT spełniające kryteria przeglądu systematycznego;
- badania efektywności praktycznej:
 - 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 spesolimabu (Spevigo®) w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej u pacjentów w wieku ≥ 12 . lat.

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

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- 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 produktu leczniczego w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego/połączenia produktów leczniczych;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Łuszczyca krostkowa jest rzadką odmianą łuszczycy. Wyróżnia się kilka postaci klinicznych łuszczycy krostkowej:

- ograniczona dłoni i stóp Königsbeck-Barber,
- ograniczona akralną (*acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau*),
- rozsiana (*psoriasis vulgaris cum pustulatione*),
- uogólniona von Zumbusch (ostra, erythrodermiczna).

Posiada ona atypowe formy, tj. odmianę obrączkowatą z komponentem krostkowym lub bez niego (EACP, ang. *erythema anulare centrifugum-like psoriasis with or without pustulation*).

Najcięższą postacią łuszczycy krostkowej jest postać uogólniona, która często przebiega z objawami ogólnoustrojowymi, a w przypadku niewłaściwego leczenia może być przyczyną zgonu [Słowińska 2012]. Szacunkowa częstość występowania GPP wśród wszystkich pacjentów z łuszczycą wynosi od 0,6% do 2,4% [Prinz 2022]. GPP klasyfikuje się jako chorobę rzadką z częstością występowania na świecie wahającą się pomiędzy 1 a 9 na 1 000 000 osób [Orpha.net].

2.2 Etiologia i patogeneza

GPP jest rzadką chorobą autozapalną, która charakteryzuje się ostrymi, zagrażającymi życiu zaostrzeniami i rozległymi skutkami ogólnoustrojowymi, a jej główną przyczyną jest rozregulowany wrodzony układ odpornościowy spowodowany nieprawidłowościami pojedynczego genu [Bachelez 2022]. Za rolę szlaku interleukiny-36 w procesie patogenezy GPP przemawia znalezienie mutacji utraty funkcji w genie antagonisty receptora interleukiny-36 (IL36RN) i powiązanych genach (CARD14, AP1S3, SERPINA3 i MPO) oraz nadekspresja cytokin interleukiny-36 w zmianach skórnych GPP [Effisayil 1].

Mutacja w białku IL-36RA powoduje niestabilność białka IL-36RA, które ma zmniejszone powinowactwo do receptora oraz prowadzi również do wzrostu liczby cytokin prozapalnych. GPP w przypadku tej specyficznej mutacji genetycznej określono jako "DITRA" lub "niedobór IL-36RA". Gen IL36RN koduje cząsteczkę IL-36RA. Cząsteczka ta hamuje działanie wielu cytokin związanych z IL-36, w tym IL-36 α , IL-36 β i IL-36 γ , z których wszystkie należą do rodziny cytokin IL-1. Te i liczne inne cytokiny z rodziny cytokin IL-1 ulegają obfitej ekspresji w skórze. Kiedy IL-36R jest związany przez agonistyczną cytokinę z rodziny IL-1, aktywowane są szlaki prozapalne. Jednak hamujące działanie IL-36RA konkuruje z agonistycznymi cytokinami IL-36 o przyłączenie do IL-36R. Antagonizm IL-36R z IL-36RA skutkuje środowiskiem przeciwzapalnym poprzez hamowanie czynnika jądrowego łańcucha lekkiego

kappa aktywowanych komórek B i szlaków sygnałowych kinazy białkowej aktywowanej mitogenami oraz aktywację ich dalszych szlaków zapalnych. W związku z tym, bez przeciwzapalnego działania funkcjonalnej IL-36RA (co obserwuje się w mutacjach genu IL36RN), IL-36 nie jest hamowana w swojej zdolności do zwiększania produkcji mediatorów prozapalnych, co prowadzi do przeciwnego działania IL-36 na czynnik jądrowy łańcucha lekkiego kappa wzmacniający aktywowane komórki B i szlaki zapalne kinazy białkowej aktywowanej mitogenami. IL-36R może znajdować się na wielu komórkach występujących w skórze, w tym na komórkach dendrytycznych, keratynocytach i monocytach. Aktywacja IL-36R może również stymulować komórki pomocnicze T typu 1 (komórki TH1) u ludzi. Aktywacja IL-36R w tych komórkach prowadzi do powstania stanu zapalnego w skórze i rozwoju klinicznych cech stanów zapalnych skóry, w szczególności GPP. Wykazano również, że GPP i jego istotny związek genetyczny z niedoborem IL-36RA wykazują efekt dawkowania genu. U osób, u których wykryto tylko monoalleliczne mutacje w genie IL36RN, początek GPP jest znacznie opóźniony. Opóźnienie to może wynikać z tego, że ci heterozygotyczni pacjenci wymagają dłuższej lub bardziej intensywnej ekspozycji na czynniki wywołujące GPP w celu rozwinięcia się choroby. Jednak pomimo dowodów na silną korelację między niedoborem IL-36RA a GPP, nie wszyscy pacjenci z GPP mają dowody na mutacje IL-36RA [Benjergdes 2016].

2.3 Rozpoznawanie

Łuszczyca krostkowa powinna być diagnozowana tylko wtedy, gdy choroba nawróciła co najmniej raz lub gdy utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące. Należy również aktywnie wykluczyć reakcję na lek, taką jak wywołana lekami ostra uogólniona krostkowica wysiękowa (AGEP, ang. *the drug-triggered acute generalized exanthematous pustulosis*). Chociaż wiadomo, że GPP może być wywołane przez czynniki prowokujące, nie jest to uważane za kryterium rozpoznania. Ponadto grupa ekspertów odrzuciła rzeczywiste liczenie krost jako miarę intensywności, ponieważ spektrum waha się od dyskretnych do zwartych form [Navarini 2017].

Ogólnie rzecz biorąc, diagnoza GPP jest głównie diagnozą opartą o obraz kliniczny choroby (charakterystyczne zmiany skórne). Testy laboratoryjne są pomocne w potwierdzeniu diagnostycznym i ocenie poziomu ogólnoustrojowego stanu zapalnego i możliwych powikłań ogólnoustrojowych, które mogą prowadzić do zgonu. Bezpośrednie badanie wodorotlenku potasu może być również wykonane w celu wykluczenia uogólnionej grzybicy skóry i rozsianej kandydozy, które mogą powodować łuszczenie i krostkowicę. Biopsje nie zawsze potwierdzają rozpoznanie GPP (np. w porównaniu z ostrą uogólnioną krostą rumieniową [AGEP]). Jednak diagnoza jest kliniczno-patologiczna, a biopsje skóry mogą wzmocnić kliniczną diagnozę [Rivera-Diaz 2023].

Rzadkość występowania tych schorzeń nie pozwala na zebranie wystarczającej liczby przypadków w celu ustalenia kryteriów diagnostycznych i różnicowych. Kryteria kliniczne opisu i diagnostyki stanów krostkowych, w tym GPP, są zmienne i trudno jest osiągnąć

powszechnie akceptowane porozumienie. Z tego powodu diagnostyka różnicowa w GPP ma ogromne znaczenie [Rivera-Diaz 2023].

Przy rozpoznawaniu GPP ważne jest przeprowadzenie diagnozy różnicowej z łuszczycą zwykłą (PV, ang. *psoriasis vulgaris*). GPP było początkowo uważane za wariant lub podtyp PV. Jednak, pomimo iż 30-50% pacjentów z GPP mogło w przeszłości chorować na PV, gromadzone dowody wskazują, że są to odrębne choroby [Bachelez 2022]. W Tab. 1 i na Rys. 1 ukazano różnice występujące między tymi dwoma jednostkami chorobowymi.

Tab. 1 Kliniczne, histologiczne i genetyczne różnice między łuszczycą zwykłą a uogólnioną łuszczycą krostkową.

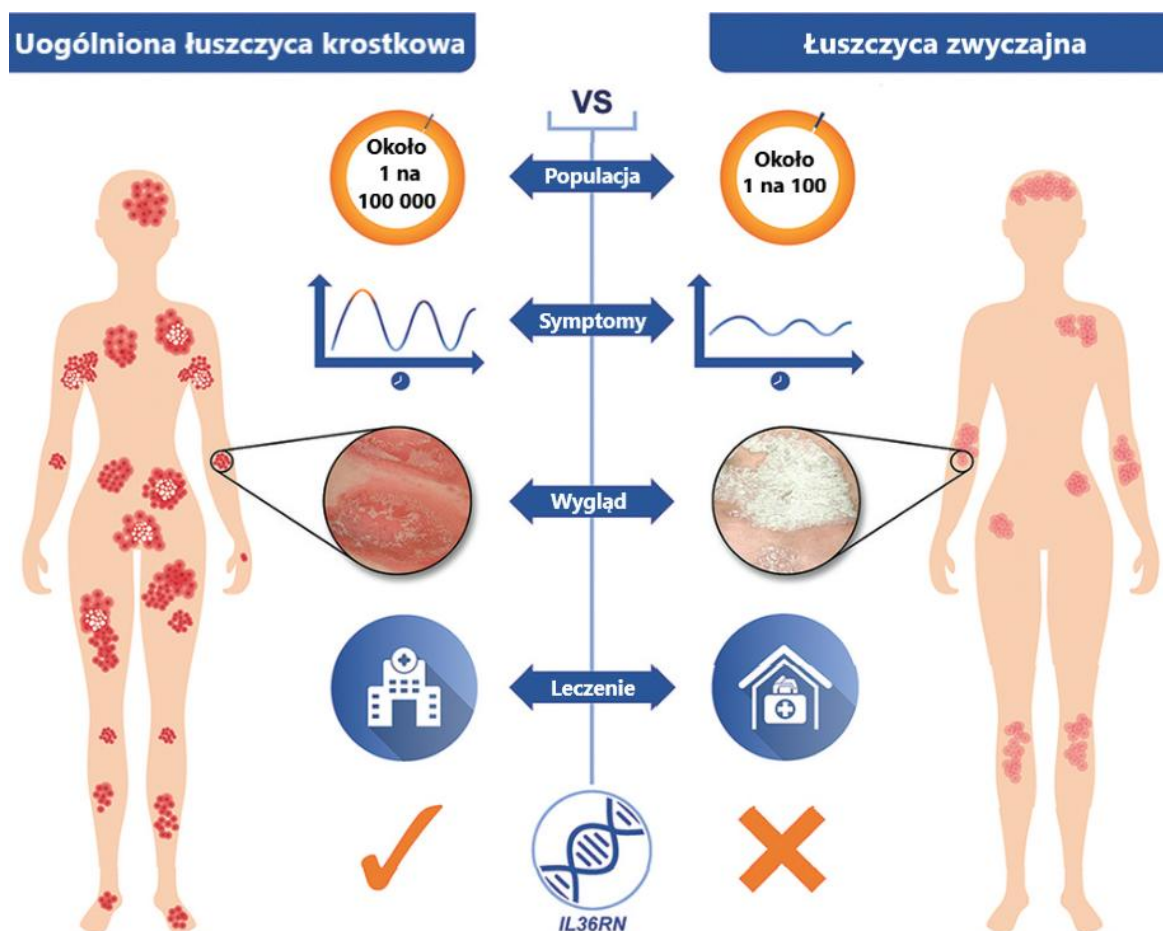
Łuszczycza zwykła	Uogólniona łuszczycza krostkowa
Cechy dermatologiczne	
• jasnoczerwone blaszki • gruba, srebrzystobiała łuska • widoczne granice zmian • rzadko występuje świąd • rzadko na krawędzi blaszek łuszczykowych występują krosty	• rozległe, pierwotne krosty • jałowe • niewyraźne krosty (często połączone) • występuje świąd • brak blaszek łuszczykowych, z wyjątkiem współwystępowania PV
Histologia	
• pogrubiony naskórek • hiperprolifracja/nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów • parakeratoza	• krosty podrogowe charakteryzujące się gąbczastymi krostami Kogoj’a • dominują nacieki neutrofilii
Cechy kliniczne i choroby współistniejące	
• postać przewlekła • mniej ogólnoustrojowa prezentacja • leczenie ambulatoryjne • niskie ryzyko ostrych powikłań i/lub zgonu, z wyjątkiem przypadków erytrodermii (>90% powierzchni ciała).	• ostre zaostrzenia • ogólnoustrojowy stan zapalny • częsty wymóg hospitalizacji (podczas zaostrzeń) • rzadko ciężkie/śmiertelne powikłania (posocznica, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność serca) • objawy pozaskórne (cholestaza, zapalenie dróg żółciowych, śródmiąższowe zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek) • otyłość • nadciśnienie • hiperlipidemia • cukrzyca
Genetyka	

• podstawa wielogenowa • udział HLA-Cw6 • zaangażowanie genów szlaku aktywacji komórek Th17 (IL12B, IL23A, IL23R, TRAF3IP2, NFKBIZ)	• podstawa jednogenowa • bez udziału HLA-Cw6 • mutacje w IL36RN, AP1S3, MPO, SERPINA3 (CARD14*)
Ekspresja genów i immunologia	
• zmiany ekspresji cytokin w IL-17A, IL-22, IL-23p19, IFNγ, IL-18 i odporności na myksowirusa 1 • mniejsza zmiana ekspresji neutrofilów • niewielkie zmiany profili ekspresji w skórze bez zmian chorobowych • szeroko napędzana przez adaptacyjny układ odpornościowy	• zmiany ekspresji cytokin w IL-1β, IL-36α i IL-36γ • zmiany profilu dominującej ekspresji neutrofilii/monocytów • znacząca zmiana profili ekspresji w skórze bez zmian chorobowych • szeroko napędzana przez wrodzony układ odpornościowy

* Patogenność mutacji CARD14 dla GPP nie została potwierdzona

Źródło: Bachelez 2022

Rys. 1 Różnice pomiędzy GPP i PV [Bachelez 2022].



2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Uogólniona łuszczycza krostkowa (GPP) jest rzadką, potencjalnie zagrażającą życiu autozapalną chorobą skóry, charakteryzującą się rozległą erupcją jałowych, widocznych krost, która występuje z lub bez ogólnoustrojowych objawów bólu, gorączki, ogólnego złego samopoczucia, zmęczenia i objawów pozaskórnych, tj. zapalenie stawów i neutrofilowe zapalenie dróg żółciowych [Effisayil 1].

Uogólnioną łuszczycę krostkową charakteryzują widoczne makroskopowo pierwotne jałowe krosty występujące na skórze innej niż owłosiona i nie w obrębie blaszek łuszczycowych. GPP może występować z łuszczycą zwyczajną lub bez niej oraz z ogólnoustrojowym zapaleniem lub bez niego [Navarini 2017].

Charakterystyczne dla GPP są nawracające fale rozległego, bolesnego, ognistego rumienia usianego jałowymi krostami, które mogą łączyć się, tworząc jeziora ropy. Może również wystąpić zajęcie błon śluzowych, objawiające się zapaleniem warg, językiem geograficznym lub pęknięciami na języku oraz zmianami na narządach płciowych. Nasilenie choroby może wahać się od łagodnego do ciężkiego, a u poszczególnych pacjentów może występować różny zakres choroby, nasilenie oraz objawy skórne i pozaskórne przy każdym zaostrzeniu [Choon 2022].

Typowe nieprawidłowości laboratoryjne obserwowane w zaostrzeniach GPP obejmują leukocytozę i neutrofilie, podwyższony poziom CRP, hipokalcemię, hipoalbuminemię i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby [Choon 2022].

Przebieg naturalny i powikłania

Przebieg kliniczny GPP może być nawracający z nawracającymi zaostrzeniami lub trwały z przerywanymi zaostrzeniami. Częstotliwość zaostrzeń różni się u poszczególnych pacjentów, a zaostrzenia mogą być spontaniczne lub wywoływane m.in. przez infekcje górnych dróg oddechowych, stres, leki, odstawienie leków i ciążę [Effisayil 1]. GPP jest nieprzewidywalną chorobą o bardzo zmiennym przebiegu. Podczas gdy niektórzy pacjenci wykazują wiele nawrotów w ciągu roku, inni mogą doświadczać nawrotów tylko co kilka lat. Zaostrzenie trwa zwykle 2-5 tygodni, ale może utrzymywać się dłużej niż 3 miesiące. Około jedna trzecia pacjentów ma przetrwałe zmiany krostkowe, nawet po otrzymaniu leczenia systemowego, które zniwelowało ostre objawy [Choon 2022].

Zaostrzenia wiążą się ze znacznym pogorszeniem stanu zdrowia i śmiertelnością. Obejmują m.in. gorączkę, posocznicę, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność nerek i zastoinową niewydolność serca. Często wymagana jest hospitalizacja pacjenta [Bachelez 2022].

Chorzy na GPP często doświadczają chorób współistniejących, znacznie obniżonej jakości życia i zmuszeni są do zażywania dużych ilości leków [Bachelez 2022].

Rokowanie

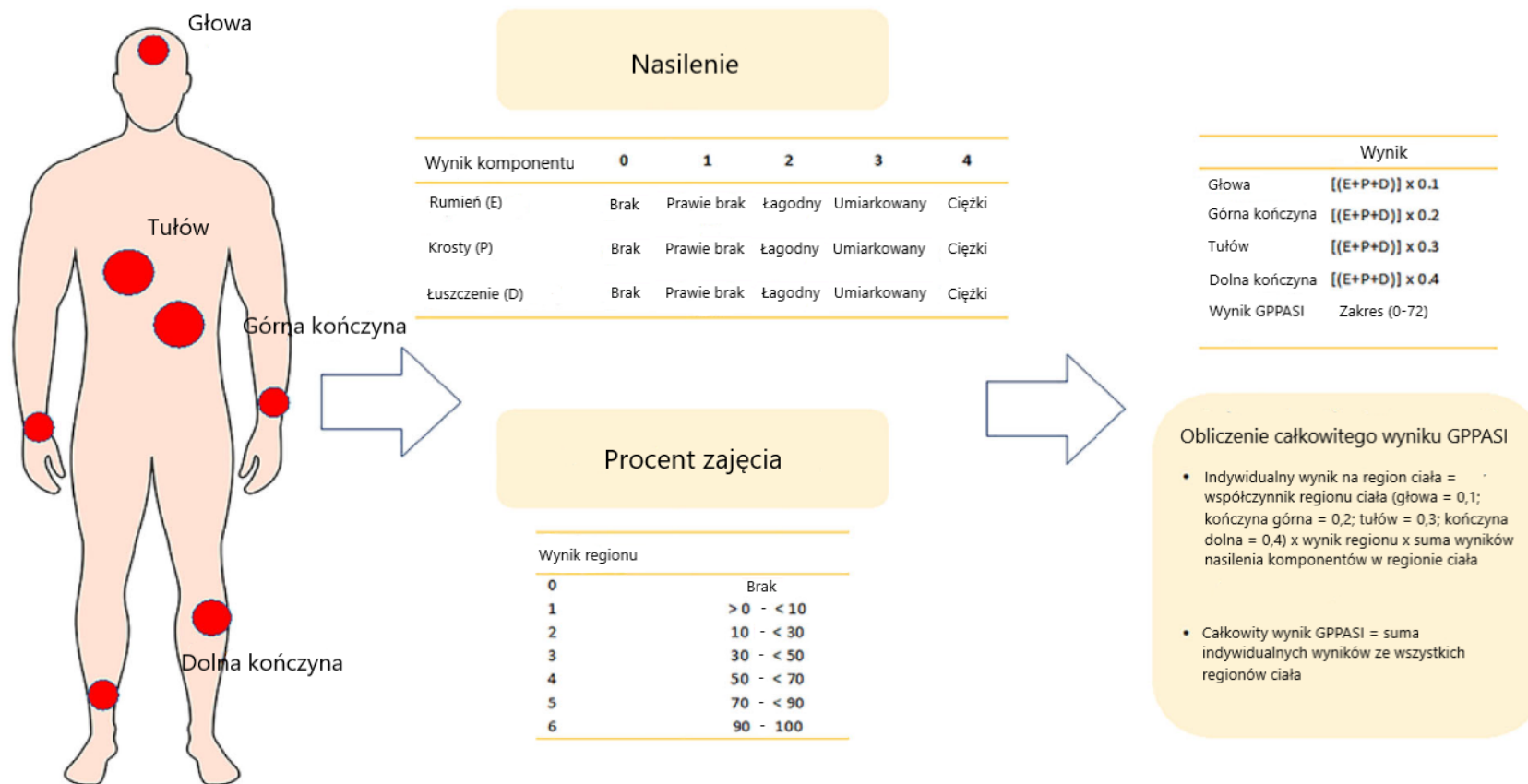
Śmiertelność waha się od 2 do 16%, a zgony przypisywane są zazwyczaj wstrząsowi septycznemu i niewydolności krążeniowo-oddechowej [Effisayil 1].

2.5 Ocena zaawansowania choroby

Rzadkość występowania GPP i jej niejednorodne objawy skórne i pozaskórne stanowią wyzwanie dla przyjęcia kompleksowych i dokładnych pomiarów choroby do rutynowej oceny klinicznej i obserwacji pacjentów. Punktacja łuszczycy plackowatej jest powszechnie stosowaną miarą oceny pacjentów z GPP. Jednak typowe miary łuszczycy, takie jak PGA (ang. *Physician Global Assessment*) lub PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) nie oceniają krost, które są kluczową cechą GPP. Z tego powodu potrzebne są specyficzne skale do oceny pacjentów z GPP. Zmodyfikowane miary kliniczne łuszczycy, takie jak *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) i *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index* (GPPASI), zostały opracowane w celu specyficznej oceny GPP poprzez zastąpienie komponentu stwardnienia komponentem krostkowym [Rivera-Diaz 2023]. Ze względu na brak wytycznych EMA dotyczących oceny skuteczności terapii w leczeniu GPP, w badaniu rejestracyjnym wykorzystano punkty końcowe i testy charakterystyczne dla łuszczycy plackowatej, które w kooperacji z ekspertami klinicznymi zostały przystosowane do GPP. EMA zaakceptowała to podejście biorąc pod uwagę, że punkty końcowe GPPGA/GPPASI (i inne) nie są całkowicie nowymi skalami, ale raczej wariantami Physician Global Assessment (PGA) i Psoriasis Area and Severity Index (PASI) stosowanych w łuszczycy plackowatej.

W przypadku GPPASI obliczany jest wynik dla każdego obszaru ciała. Iloczyn sumy wyników nasilenia i odpowiadającego mu wyniku BSA (powierzchnia ciała) dla rumienia, łuszczenia i krost jest mnożony przez wagi przypisane dla każdego regionu ciała. Następnie całkowity wynik GPPASI jest określany przez sumę indywidualnych wyników ze wszystkich obszarów ciała [Rivera-Diaz 2023].

Rys. 2 Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI).



Całkowity wynik GPPGA opiera się na uśrednieniu indywidualnych wyników dla rumienia, łuszczenia i krost. Obliczenie wyniku GPPGA przedstawiono szczegółowo na Tab. 2 Obliczanie wyniku skali GPPGA.

Każda podskala jest oceniana osobno. Całkowity wynik GPPGA jest określany na podstawie średniej z ocen poszczególnych podskal.		
Średni wynik podskal	Całkowity wynik GPPGA	Opis
0	0	Brak
>0 - <1,5	1	Prawie brak
≥1,5 - <2,5	2	Łagodny
≥2,5 - <3,5	3	Umiarkowany
≥3,5	4	Ciężki

Rys. 3 i Tab. 2. Ponieważ krosty są główną cechą charakterystyczną GPP, odmianą całkowitego wyniku GPPGA jest podskala krost GPPGA, która waha się od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza brak widocznych krost, a 4 oznacza ciężkie krosty [Rivera-Diaz 2023].

Tab. 2 Obliczanie wyniku skali GPPGA.

Każda podskala jest oceniana osobno. Całkowity wynik GPPGA jest określany na podstawie średniej z ocen poszczególnych podskal.		
Średni wynik podskal	Całkowity wynik GPPGA	Opis
0	0	Brak
>0 - <1,5	1	Prawie brak
≥1,5 - <2,5	2	Łagodny
≥2,5 - <3,5	3	Umiarkowany
≥3,5	4	Ciężki

Rys. 3 *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA).*

	Podskala krost		Podskala rumienia		Podskala łuszczenia	
Brak		00 Brak widocznych krost		00 Brak zmian lub pozapalne przebarwienia		00 Brak łuszczenia i strupów
Prawie brak		01 Sporadyczne, małe, dyskretne krosty o niskiej gęstości (bez koalescencji)		01 Słaby, rozproszony kolor różowy lub lekko czerwony		01 Powierzchowne, ogniskowe złuszczenie lub strupy ograniczone do obrzeży zmian chorobowych
Łagodny		02 Umiarkowanie gęste, zgrupowane, dyskretne, małe krosty (niekoalescencyjne)		02 Jasno czerwony		02 Głównie drobne złuszczenie lub strupy
Umiarkowany		03 Krosty o dużej gęstości z pewną koalescencją		03 Jaskrawoczerwony		03 Umiarkowane złuszczenie lub strupy pokrywające większość lub wszystkie zmiany chorobowe
Ciężki		04 Krosty o bardzo dużej gęstości z jeziorkami krostkowymi		04 Głęboka ognista czerwień		04 Poważne złuszczenie lub strupy pokrywające większość lub wszystkie zmiany chorobowe

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

GPP to rzadka choroba, której roczna częstość występowania waha się od 1,76 na 1 000 000 osób we Francji w 2004 r. do 1,53 na 100 000 osób w Szwecji w 2015 r., a punktowa częstość występowania od 7,46 na 1 000 000 osób w Japonii (1983-1989) do 9,1 na 100 000 osób w Szwecji (2004-2015) [Bachelez 2022]. Zachorowalność w Japonii w latach 1983-1989 wynosiła 16,5 nowych przypadków na rok, a we Francji w 2004 r. - 0,64/1 000 000/rok [Augey 2006]. W fińskim badaniu rejestrowym obejmującym lata 1996-2021 wykazano, że częstość występowania GPP istotnie zależy od przyjętych kryteriów rozpoznania. Przy zastosowaniu najbardziej restrykcyjnych kryteriów (≥ 2 rozpoznania GPP w poradni dermatologicznej opieki specjalistycznej) okresowa chorobowość wyniosła 4,7 na 100 000 mieszkańców, natomiast przy mniej rygorystycznych kryteriach sięgała 9,9 na 100 000. Chorobowość była wyższa u kobiet niż u mężczyzn (5,3 vs 4,1/100 000) oraz rosła wraz z wiekiem, osiągając najwyższe wartości w grupie osób ≥ 70 lat. Zapadalność na GPP w latach 2010-2021 wynosiła 2,1 na 100 000 przy ścisłych kryteriach oraz 4,2 na 100 000 przy kryteriach podstawowych. Średnia roczna zapadalność kształtowała się na poziomie 0,30-0,36 na 100 000, co jest porównywalne z danymi z innych krajów europejskich, takich jak Szwecja, Dania, Francja czy Wielka Brytania. [Koivusalo 2025]

Chociaż GPP może występować u dzieci, zwykle pojawia się w wieku dorosłym [Bachelez 2022]. Kobiety mają tendencję do nieistotnie statystycznie wcześniejszego początku choroby w porównaniu z mężczyznami, ze średnim wiekiem 39,4 lat w porównaniu do 44,3 lat [Benjergdes 2016].

Nie odnaleziono danych dotyczących wskaźników zachorowalności, chorobowości i śmiertelności odnoszących się do Polskiej populacji. Dane pozyskane z NFZ wskazują, że liczba pacjentów w wieku powyżej 17 lat, którzy mieli udzielone świadczenie w ramach AOS w Poradni Dermatologicznej z rozpoznaniem głównym: uogólniona łuszczyca krostkowa (ICD-10: L40.1) w latach 2020-2023 wynosiła od 194 do 274. Kolei te same dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów w wieku 12-17 lat, którzy mieli udzielone świadczenie w ramach AOS w Poradni Dermatologicznej z rozpoznaniem głównym: uogólniona łuszczyca krostkowa (ICD-10: L40.1) w latach 2020-2023 wynosiła od <5 do 7. [NFZ Łuszczyca krostkowa 2025]

Obciążenie chorobą

1,3% wszystkich pacjentów hospitalizowanych w Polsce w latach 2008-2015 z powodu łuszczycy chorowało na GPP [Borzęcki 2018].

Uogólniona łuszczyca krostkowa może być ciężka i potencjalnie zagrażać życiu. Szacuje się, że 50% przypadków GPP wymaga hospitalizacji, a pacjent z GPP będzie

wymagał hospitalizacji z powodu choroby co najmniej raz na 5 lat. Czas pobytu w szpitalu z powodu GPP wynosi średnio 10-14 dni [Choon 2022].

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie GPP

Do tej pory spesolimab został zatwierdzony w EMA, USA i Japonii do leczenia zaostrzeń GPP u dorosłych. W Europie, poza spesolimabem, nie ma zatwierdzonych dedykowanych metod leczenia GPP, ze skutecznością potwierdzoną w badaniach randomizowanych. Dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia GPP opierają się głównie na opisach przypadków, seriach przypadków i badaniach nierandomizowanych, których jakość dowodów zgodnie z metodologią GRADE jest niska. Brakuje również wytycznych dotyczących leczenia GPP. Wytyczne leczenia z Japonii (JDA 2018) i USA (NPF 2020) nie zostały ostatnio zaktualizowane. Grupa ds. łuszczycy Hiszpańskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (GPs) klasyfikuje GPP jako ciężki wariant łuszczycy, ale nie podaje żadnych zaleceń dotyczących leczenia [Rivera-Diaz 2023].

Ogólnie rzecz biorąc, w przypadku łuszczycy stosuje się leczenie miejscowe, fototerapię, ogólnoustrojowe leczenie niebiologiczne lub ogólnoustrojowe leczenie biologiczne. Leczenie miejscowe nie jest zalecane w przypadku zaostrzeń GPP. W niektórych przypadkach leczenie miejscowe, takie jak steroidy, kalcypotrien (kalcypotriol) i takrolimus, należy rozważyć jako terapię podtrzymującą lub uzupełniającą. Jednak jego stosowanie powinno być uważnie monitorowane ze względu na potencjalną indukcję krost po odstawieniu miejscowych steroidów. Zgłoszono także kilka przypadków indukcji GPP przy stosowaniu miejscowego kalcypotriolu, być może dlatego, że maść kalcypotriolowa jest znanym środkiem drażniącym. Obecna klasyfikacja terapii GPP klasyfikuje opcje leczenia jako biologiczne i niebiologiczne środki ogólnoustrojowe [Rivera-Diaz 2023].

Niebiologiczne terapie ogólnoustrojowe, w tym kortykosteroidy, acytretyna, cyklosporyna i metotreksat, były zwykle stosowane jako opcje pierwszego rzutu w leczeniu GPP, chociaż dowody na ich poparcie są ograniczone. Inne niebiologiczne środki, które były stosowane w leczeniu GPP, również z ograniczonymi dowodami, obejmują mykofenolan mofetylu, hydroksymocznik, apremilast i kolchicynę. Biorąc pod uwagę ostre, zagrażające życiu cechy zaostrzeń GPP, cyklosporyna jest czasami preferowana ze względu na jej szybki początek działania [Rivera-Diaz 2023].

W Japonii i innych krajach azjatyckich do leczenia tej choroby zatwierdzono kilka leków biologicznych, w tym inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol), inhibitory IL-17/IL17R (secukinumab, brodalumab i ixekizumab) oraz inhibitory IL-23 (risankizumab i guselkumab). Chociaż terapie te są zatwierdzone do stosowania w GPP w Japonii, wszystkie z nich budzą wątpliwości pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu GPP. Ich skuteczność w leczeniu ostrych zaostrzeń jest nieznana, a dowody kliniczne potwierdzające ich stosowanie są skąpe i pochodzą zazwyczaj z badań otwartych

lub serii przypadków u pacjentów z GPP. Dlatego leczenie zaostrzeń GPP i długoterminowe leczenie pacjentów z GPP są nadal niezaspokojonymi potrzebami medycznymi [Rivera-Diaz 2023].

Według ankiety, w której wzięło udział 29 dermatologów z USA i Kanady uczestniczących w *The Corrona Psoriasis Registry*, 72% respondentów wskazało, że obecnie stosowane leczenie jest zbyt powolne, aby kontrolować zaostrzenia, a 67% z nich wskazało, że leczenie to nie pomaga w zapobieganiu nowym zaostrzeniom [Rivera-Diaz 2023].

Terapie ukierunkowane na IL-36

Postępy w rozumieniu skomplikowanych szczegółów mutacji genetycznych i mechanizmów immunologicznych doprowadziły do lepszego poznania patogenezy GPP i przyniosły znaczące implikacje w diagnostyce i leczeniu. Identyfikacja centralnej roli szlaku sygnałowego IL-36 w patogenezie GPP dała początek potencjalnym nowym terapiom. Biorąc pod uwagę zagrażający życiu charakter epizodów GPP, wymagane są interwencje farmakologiczne, które szybko prowadzą do ustąpienia choroby. Najnowsze dane wskazują, że inhibitory szlaku IL36 (spesolimab i imsidolimab) stanowią nowe potencjalne opcje terapeutyczne dla pacjentów z GPP. W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II (badanie Effisayil 1), Bachelez i wsp. dowiedli o skuteczności spesolimabu w leczeniu pacjentów z GPP (nawet z wynikiem skali GPPGA = 4). Dodatkowo spesolimab wykazał akceptowalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. Ponadto Morita i wsp. wykazali, że skuteczność i bezpieczeństwo spesolimabu u pacjentów azjatyckich są porównywalne z tymi w populacji ogólnej, co potwierdza jego zastosowanie w leczeniu zaostrzeń GPP. Badania kliniczne nad imsidolimabem są w toku, ale ich wyniki nie zostały jeszcze opublikowane [Rivera-Diaz 2023].

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.12.2025. Zidentyfikowano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 1) *Global Delphi Consensus* z 2025 roku [Global Delphi Consensus 2025];
- 2) *Taiwanese Dermatological Association Consensus* z 2024 roku [Taiwanese Dermatological Association Consensus 2024];
- 3) *Asia-Pacific Consensus* z 2024 roku (Azja) [Asia-Pacific Consensus 2024];
- 4) Przegląd literatury i opinie ekspertów z roku 2024 (Włochy) [Marzano 2024];
- 5) *Expert Consensus* z 2024 roku (Francja) [Expert Consensus 2024];
- 6) *Group of Experts* z 2024 roku (Hiszpania) [Group of Experts 2024];
- 7) *Global Delphi Consensus* z 2023 roku [Global Delphi Consensus 2023];
- 8) Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) z 2021 roku [PTD 2021];

- 9) Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) z 2020 roku [PTD 2020]
- 10) Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) z 2018 roku [PTD 2018];
- 11) *American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation (AAD-NPF)* z 2020 i 2019 roku [AAD-NPF 2020; AAD-NPF PED 2020; AAD-NPF 2019];
- 12) *the Japanese Dermatological Association and the Study Group for Rare Intractable Skin Diseases (JDA)* z 2018 roku [JDA 2018];
- 13) *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* aktualizacja z 2017 roku [NICE 2017];

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 15 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 3).

Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Global Delphi Consensus 2025	Stanowisko dotyczące uogólnionej łuszczycy krostkowej oparte o konsensus ekspertów (dokument nie stanowi wytycznych klinicznych, a jedynie cele leczenia oraz zasady, nie konkretne schematy farmakoterapii) - w dokumencie brak odniesienia do terapii GPP (nie wymieniono żadnych leków)! <u>Krótkoterminowe cele leczenia</u> • Znaczne zmniejszenie bólu [np. co najmniej -4 punkty w pozycji 0-10 Numerycznej Skali Oceny Swędzenia i Bólu Skóry (NRS)] (100%). • Zapobieganie powikłaniom zagrażającym życiu" (100%). • Ocena skuteczności leczenia w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia" (97%). • Ustąpienie gorączki w ciągu 3 dni (97%). • Znaczna poprawa w zakresie zmęczenia (97%). • Zapobieganie powstawaniu nowych krost; brak nowych/świeżych krost zaobserwowanych w ciągu 2-3 dni od rozpoczęcia leczenia (94%). • Podczas leczenia pacjentów ze współistniejącymi chorobami łuszczycowymi decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane w pierwszej kolejności w przypadku uogólnionej łuszczycy krostkowej (94%). • Osiągnięcie oczyszczenia krost; uogólniona łuszczycy krostkowa - Physician Global Assessment pustulation subscore 0 w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia (91%). • Postępująca poprawa biomarkerów stanu zapalnego (np. białka C-reaktywnego i/lub wskaźnika sedimentacji erytrocytów) (91%).

	• Krosty powinny być głównym kryterium oceny odpowiedzi na leczenie (82%). • Unikanie wypadania włosów i/lub paznokci (82%). <u>Długoterminowe cele leczenia</u> • Trwała kontrola choroby jest definiowana jako ciągła czysta lub prawie czysta skóra (100%). • Trwała poprawa jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika jakości życia w dermatologii i/lub innych powiązanych wyników zgłaszanych przez pacjentów, a także wydajności pracy (100%). • Zminimalizowanie aktywności choroby w największym możliwym stopniu, w tym między innymi: zapobieganie zaostrzeniom, zmniejszenie częstotliwości zaostrzeń i/lub wydłużenie czasu między zaostrzeniami oraz kontrolowanie oznak i objawów uogólnionej łuszczycy krostkowej (np. krost, rumienia, bólu, swędzenia) między zaostrzeniami (97-100%). • Zarządzanie potencjalnymi schorzeniami towarzyszącymi (94%). Klinicyści i pacjenci muszą zostać poinformowani, że zmniejszanie lub przerywanie terapii u pacjentów, którzy osiągnęli cele leczenia, może skutkować nowymi epizodami zaostrzeń (88%).
Taiwanese Dermatological Association Consensus 2024	<u>Leczenie uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) terapią konwencjonalną, miejscową oraz fototerapią</u> RETINOIDY <i>Dorośli</i> Systemowa acytretyna jest skuteczna w kontrolowaniu ostrych rzutów oraz w zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP (LOE: II; Dowody dotyczące połączenia retinoidów z innymi lekami są niewystarczające, aby je rekomendować. Retinoidy nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży. SoR: A; zgoda 100%). <i>Niemowlęta / dzieci / młodzież</i> Systemowa acytretyna jest skuteczna w kontrolowaniu ostrych rzutów GPP oraz w zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u niemowląt/dzieci z GPP (LOE: II). Może być rozważana jako terapia u pacjentów, u których leczenie retinoidami jest nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do retinoidów (SoR: A; 100% zgody). Retinoidy należy traktować jako leczenie pierwszego wyboru, o ile nie ma przeciwwskazań (SoR: A; 100% zgody). CYKLOSPORYNA <i>Dorośli</i> Cyklosporyna może być skuteczna w kontrolowaniu ostrych rzutów GPP oraz zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u dorosłych, w tym u kobiet w ciąży z GPP (LOE: II). Może być stosowana jako leczenie u pacjentów, którzy nie odpowiadają na retinoidy lub którzy nie tolerują retinoidów albo mają do nich przeciwwskazania (SoR: A; 83% zgody).

	<i>Niemowlęta / dzieci / młodzież</i> Cyklosporyna może być skuteczna w kontrolowaniu ostrych rzutów GPP oraz zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u niemowląt i dzieci (LOE: II). Może być rozważona u pacjentów, którzy nie odpowiadają na retinoidy lub mają do nich przeciwwskazania (SoR: A; 93% zgody). METOTREKSAT <i>Dorośli</i> Metotreksat może być skuteczny w kontrolowaniu ostrych rzutów GPP oraz jako terapia podtrzymująca, szczególnie u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na retinoidy lub cyklosporynę (LOE: II; SoR: B; 100% zgody). <i>Niemowlęta / dzieci / młodzież</i> Ograniczone i niskiej jakości dane sugerują, że metotreksat może być leczeniem dla niemowląt/dzieci z GPP, lecz dowody nie są wystarczające do jednoznacznej rekomendacji (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). STERYDY OGÓLNE Ograniczone i niskiej jakości dane sugerują, że kortykosteroidy ogólnoustrojowe mogą być użyteczne w kontrolowaniu ostrego stanu zapalnego w GPP, ale związane są z istotnymi działaniami niepożądanymi. Korzyści-ryzyko nie przemawia za rutynowym ani długoterminowym stosowaniem steroidów w GPP (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). DAPSON Użycie dapsonu w GPP było opisywane w literaturze, lecz dane są ograniczone. Brak danych umożliwiających wydanie rekomendacji (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). KOLCHICyna Użycie kolchicyny w GPP było opisywane, lecz dane są ograniczone i niskiej jakości. Brak podstaw do rekomendacji (LOE: III; SoR: B; 92% zgody). APREMILAST Ograniczone dane dotyczące stosowania apremilastu w GPP. Nie można wydać rekomendacji (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). LECZENIE MIEJSCOWE <i>Steroidy miejscowe</i> Stosowane w kontrolowaniu GPP, ale dowody są niewystarczające, by sformułować rekomendację (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). <i>Miejscowa witamina D3</i> Stosowana w leczeniu GPP, lecz dowody są niewystarczające dla konkretnych zaleceń (LOE: III). Stosować ostrożnie na rany lub obszary z ciężką łuską; monitorować hiperkalcemię i dyskomfort skórny (SoR: B; 97% zgody).
--	---

	<i>Takrolimus miejscowy</i> Stosowany jako część leczenia GPP, lecz dowody są niewystarczające do rekomendacji (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). FOTOTERAPIA <i>Ogólna terapia PUVA</i> PUVA była stosowana w leczeniu GPP u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, lecz dowody są niewystarczające do sformułowania rekomendacji (LOE: III). GPP u kobiet w ciąży: PUVA nie jest zalecana (LOE: III). Rekomendacja: brak (SoR: B; 97% zgody). <i>Wąskopasmowe UVB</i> NB-UVB było stosowane u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z GPP, lecz dowody są niewystarczające do wydania rekomendacji (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). <u>Leczenie uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) lekami biologicznymi i innymi terapiami</u> INHIBITORY TNF <i>Dorośli</i> Inhibitory TNF mogą być skuteczne w kontrolowaniu ostrych rzutów GPP oraz w zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP, w tym u kobiet w ciąży. Kombinacja inhibitorów TNF z metotreksatem lub retinoidami pozwala osiągnąć remisję zmian i zapobiega kolejnym rzutom (LOE: II; SoR: B; 75% zgody). <i>Niemowlęta / dzieci / młodzież</i> Inhibitory TNF mogą być skuteczne w kontrolowaniu ostrych rzutów oraz w zapobieganiu nawrotom w terapii podtrzymującej u niemowląt/dzieci z GPP (LOE: II; SoR: B; 75% zgody). INHIBITORY IL-17 <i>Dorośli</i> Brodalumab (inhibitor receptora IL-17), iksekizumab (IL-17A), oraz sekukinumab (IL-17A) mogą być skuteczne w kontrolowaniu ostrych rzutów i zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP. Mogą być rozważane jako leczenie GPP (LOE: II; SoR: B; 100% zgody). <i>Niemowlęta / dzieci / młodzież</i> Brakuje wystarczających dowodów na stosowanie brodalumabu, iksekizumabu i sekukinumabu w leczeniu ostrych rzutów lub w terapii podtrzymującej u pacjentów pediatrycznych z GPP (LOE: III; SoR: B; 83% zgody).
--	---

	INHIBITORY IL-23 i IL-12/23 <i>Dorośli</i> Guselkumab (IL-23), risankizumab (IL-23) oraz ustekinumab (IL-12/23) mogą być skuteczne w kontrolowaniu ostrych rzutów i zapobieganiu nawrotom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP. Mogą być rozważane jako leczenie GPP (LOE: II; SoR: B; 100% zgody). <i>Niemowlęta / dzieci / młodzież</i> Brakuje wystarczających dowodów na stosowanie guselkumabu, risankizumabu i ustekinumabu w kontroli ostrych rzutów lub zapobieganiu nawrotom u pacjentów pediatrycznych z GPP (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). INHIBITORY IL-36 <i>Spesolimab</i> Dożylny spesolimab jest skuteczny w kontrolowaniu ostrych rzutów u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim GPP (LOE: I). Może być stosowany jako terapia pierwszego wyboru w ostrych rzutach. Podskórny spesolimab jest skuteczny jako terapia podtrzymująca u pacjentów ≥ 12 lat (LOE: II). Może być stosowany jako leczenie podtrzymujące w GPP (SoR: A; 100% zgody). INNE TERAPIE <i>Inhibitory IL-1</i> Brak wystarczających dowodów na stosowanie inhibitorów IL-1 w kontrolowaniu ostrych rzutów lub w terapii podtrzymującej u pacjentów z GPP (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). <i>GMA (granulocyte and monocyte apheresis)</i> GMA może być skuteczne w kontrolowaniu ostrych rzutów GPP, ale dowody są ograniczone (LOE: III; SoR: B; 92% zgody). Może być rozważane jako terapia dla GPP. <i>Bimekizumab (inhibitor IL-17F / IL-17A)</i> Bimekizumab może być skuteczny w kontrolowaniu ostrych rzutów oraz jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP, ale dowody są ograniczone (LOE: III; SoR: B; 93% zgody). Może być rozważany jako leczenie GPP. <i>Deucravacitinib (inhibitor TYK2)</i> Brak wystarczających dowodów na stosowanie deucravacitinibu w leczeniu ostrych rzutów lub zapobieganiu GPP (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). <i>Inhibitory CD6</i>
--	--

	Brak wystarczających dowodów na stosowanie inhibitorów CD6 w leczeniu rzutów lub zapobieganiu GPP (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). <i>Imsidolimab (inhibitor IL-36)</i> Dostępne są jedynie wstępne, ograniczone dane dotyczące imsidolimabu w leczeniu ostrych rzutów GPP (LOE: III; SoR: B; 100% zgody). LOE - Poziom dowodów (<i>level of evidence</i>): I - wysoki II - średni III - niski IV - bardzo niski SoR - siła rekomendacji (<i>strength of recommendation</i>): A - silna B - słaba
Asia-Pacific Consensus 2024 (Azja)	Stanowiska w których osiągnięto konsensus <u>Leczenie ogólnoustrojowe w fazie zaostrzenia i podtrzymującej</u> Strategie leczenia • Leczenia o szybkim początku działania są niezbędne u pacjentów z rzutami GPP (zgoda: runda 1 - 100%) • Obecnie leki biologiczne są preferowanym leczeniem z wyboru w przypadku ostrych rzutów GPP, jeśli są dostępne (zgoda: runda 1 - 75%; runda 2 - 100%)*. • Leczenie podtrzymujące jest generalnie potrzebne, aby kontrolować zmiany resztkowe (w tym ACH – acrodermatitis continua of Hallopeau) oraz zapobiegać nowym/nawracającym rzutom (zgoda: runda 1 - 100%) <u>Leczenie systemowe w fazie rzutu i w fazie podtrzymującej</u> Leczenie ostrego rzutu: terapia preferowana • Inhibitory IL-36 są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w ostrych rzutach GPP (zgoda: runda 1 - 92%). • Acytretyna w wysokiej dawce jest zalecana jako leczenie pierwszego wyboru ostrych rzutów, gdy leki biologiczne nie są dostępne/osiągalne (zgoda: runda 1 - 55%; runda 2 - 84%). • Cyklosporyna w wysokiej dawce jest zalecana jako leczenie pierwszego wyboru ciężkich, ostrych rzutów GPP, gdy leki biologiczne nie są dostępne/osiągalne (zgoda: runda 1 - 75%; runda 2 - 95%). • Inhibitory IL-17 mogą być rozważane w leczeniu ostrych rzutów GPP, jeśli inne preferowane terapie nie są dostępne/osiągalne (zgoda: runda 1 - 60%; runda 2 - 89%) • Acytretyna w wysokiej dawce może być rozważana jako leczenie drugiego wyboru ostrych rzutów GPP (zgoda: runda 1 - 58%; runda 2 - 88%).

	• (Pytanie otwarte: „Jakie jest preferowane lub zalecane leczenie pierwszego rzutu łagodnego GPP?”) Odpowiedź panelu: Acytretyna (zgoda: runda 2 - 88%). <i>Faza podtrzymująca: terapia preferowana</i> • Acytretyna w niskiej dawce jest zalecanym leczeniem w fazie podtrzymującej (zgoda: runda 1 - 83%). • Metotreksat jest zalecanym leczeniem w fazie podtrzymującej (zgoda: runda 1 - 75%; runda 2 - 95%). • Inhibitory IL-36 mogą być stosowane w fazie podtrzymującej (zgoda: runda 1 - 60%; runda 2 - 83%). • Inhibitory IL-17 mogą być stosowane w fazie podtrzymującej (zgoda: runda 1 - 79%; runda 2 - 94%). • Inhibitory IL-23 mogą być stosowane w fazie podtrzymującej (zgoda: runda 1 - 50%; runda 2 - 94%). • (Pytanie otwarte - w oryginale: „ Jakie jest preferowane lub zalecane leczenie podtrzymujące łagodnego GPP?”) Odpowiedź panelu: Acytretyna (zgoda: runda 2 - 85%). <u>Leczenie niebiologiczne (non-biologic treatments) w GPP</u> • Cyklosporyna nie powinna być stosowana w leczeniu podtrzymującym dłużej niż 1-2 lata (zgoda: runda 1 - 92%). • Metotreksat może być rozważany jako leczenie długoterminowe (zgoda: runda 1 - 92%). • Jeśli pacjent nie może tolerować wysokiej dawki niebiologicznego leczenia przez dłuższy czas po opanowaniu ostrego rzutu, należy rozważyć redukcję dawki i dodanie innej terapii podtrzymującej (zgoda: runda 1 - 100%). • Odstawienie leczenia systemowego może prowadzić do nawrotu choroby (zgoda: runda 1 - 100%). • Antybiotyki systemowe należy stosować tylko wtedy, gdy istnieją jasne wskazania do leczenia zakażeń lub gdy zakażenia nie można wykluczyć w okresie ostrego rzutu (zgoda: runda 1 - 83%). • Ogólnie glikokortykosteroidy systemowe nie są zalecane jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z GPP (zgoda: runda 1 - 92%). • Fototerapia nie jest zalecana w leczeniu ostrych rzutów GPP (zgoda: runda 1 - 92%). • Jeśli stan pacjenta poprawia się w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia systemowego w ostrym rzucie (poprawa symptomów, brak nowych zmian), dawka niebiologicznego leczenia może być stopniowo zmniejszana zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Nagłe lub zbyt wczesne odstawienie może prowadzić do nawrotu lub suboptymalnej kontroli choroby (zgoda: runda 1 - 75%; runda 2 - 95%). <u>Biologiczne leczenie GPP</u>
--	---

- **Spesolimab** jest preferowanym lekiem biologicznym w leczeniu ostrych rzutów GPP, ponieważ powoduje szybkie ustępowanie objawów skórnych już po pojedynczej dawce, zarówno u pacjentów z mutacją IL36RN, jak i bez niej (zgoda: runda 1 - 100%)
- Pacjenci z mutacjami IL36RN mogą reagować na spesolimab szybciej (zgoda: runda 1 - 88%).
- Inhibitory IL-17 i inhibitory IL-23 mogą być rozważane w leczeniu ostrych rzutów GPP (zgoda: runda 1 - 90%).
- Inhibitory TNF- α mogą wymagać leczenia skojarzonego z lekami nibiologicznymi (zgoda: runda 1 - 90%).
- Inhibitory TNF- α nie są zalecane u pacjentów z aktywną lub utajoną gruźlicą (TB). Można je stosować po zakończeniu leczenia gruźlicy lub 1 miesiąc po rozpoczęciu terapii przeciwgruźliczej w TB latentnej (zgoda: runda 1 - 83%; runda 2 - 100%).
- Tak jak w przypadku leków systemowych, z uwagi na działania niepożądane oraz możliwość nawrotów, pacjenci leczeni biologicznie powinni być uważnie monitorowani (zgoda: runda 1 - 92%).
- Wybór leczenia biologicznego powinien zależeć od stanu klinicznego pacjenta oraz dostępności terapii biologicznych w danym kraju (zgoda: runda 1 - 100%).

Leczenie GPP u dzieci

- W przypadku dzieci z GPP konieczne jest zapewnienie specjalistycznego wsparcia i opieki (zgoda: runda 1 - 100%).
- Acytretyna może być stosowana u dzieci z GPP, gdy leki biologiczne nie są dostępne / osiągalne (zgoda: runda 1 - 70%; runda 2 - 100%).
- Acytretyna jest zalecanym leczeniem ostrych rzutów GPP u dzieci (zgoda: runda 1 - brak danych; runda 2 - 94%).
- Cyklosporyna jest zalecanym leczeniem GPP u dzieci (zgoda: runda 1 - 91%).
- Metotreksat jest zalecanym leczeniem GPP u dzieci (zgoda: runda 1 - 91%).
- Inhibitory IL-17 są zalecane w leczeniu GPP u dzieci (zgoda: runda 1 - 100%).
- Inhibitory TNF- α są zalecane w leczeniu GPP u dzieci (zgoda: runda 1 - 100%).
- Inhibitory IL-36 mogą być rozważane w leczeniu ostrych rzutów GPP u dzieci, które nie odpowiedziały na standardowe leczenie (zgoda: runda 1 - brak danych; runda 2 - 100%).

Postępowanie w przypadku GPP u kobiet w ciąży

- Ścisłe monitorowanie i odpowiednie leczenie wspomagające w czasie ciąży są konieczne, aby kontrolować GPP (zgoda: runda 1 - 100%).

	• Cyklosporyna jest zalecana w leczeniu GPP u pacjentek w ciąży (zgoda: runda 1 - 83%). • Systemowe glikokortykosteroidy w małej dawce mogą być rozważone w leczeniu GPP u kobiet w ciąży, jeśli inne opcje terapeutyczne zawodzą lub nie są dostępne (zgoda: runda 1 - 67%; runda 2 - 83%). • Leki biologiczne powinny być rozważane ostrożnie w leczeniu GPP w ciąży, na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka (zgoda: runda 1 - 100%). • Inhibitory TNF-α powinny być rozważane ostrożnie przy leczeniu GPP u ciężarnych pacjentek, w zależności od profilu korzyści i ryzyka dla danej pacjentki (zgoda: runda 1 - 60%; runda 2 - 100%). • Dermatolodzy powinni ściśle współpracować z położnikami-ginekologami, aby zapobiec niepożądanym następstwom (zgoda: runda 1 - 92%; runda 2 - 100%). • Dermatolodzy powinni współpracować z pediatrami i opiekunami po porodzie, aby zapobiegać negatywnym skutkom dla matki i dziecka (zgoda: runda 1 - 92%). <u>Holistyczne leczenie pacjentów z GPP</u> • Oprócz leczenia farmakologicznego, modyfikacje stylu życia są pomocne w zapewnieniu optymalnych wyników leczenia (zgoda: runda 1 - 100%). • Pacjenci powinni unikać palenia tytoniu oraz urazów skóry, a także radzić sobie ze stresem (zgoda: runda 1 - 100%; runda 2 - 85%). • Zaleca się podejście wielodyscyplinarne, prowadzone przez dermatologów, z udziałem innych specjalistów – w razie potrzeby również intensywnej terapii (ICU) (zgoda: runda 1 - 100%). Można rozważyć wsparcie psychologiczne oraz poradnictwo genetyczne dla pacjentów (zgoda: runda 1 - 100%). * Stwierdzenia, które nie osiągnęły konsensusu podczas badania Delphi (runda 1) i zostały poprawione na podstawie opinii panelistów Delphi i zostały przegłosowane/osiągnęły konsensus podczas wirtualnego spotkania konsensusu (runda 2).
Marzano 2024 (Włochy)	Dokument podkreśla, że <u>brakuje spójnych, międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia GPP</u>, dlatego terapia często jest oparta na wytycznych dla łuszczycy plackowatej. Opcje leczenia uogólnionej łuszczycy krostkowej • Kortykosteroidy zalecane w przypadku nagłych zaostrzeń choroby; szybko działają, ale wiążą się ze znacznymi skutkami ubocznymi i ryzykiem zaostrzenia po odstawieniu. • Cyklosporyna zalecana w przypadku nagłych zaostrzeń choroby; preferowana do szybkiego działania w ciężkich przypadkach. • Metotreksat zalecany w przypadku przewlekłego leczenia; dowody na stosowanie są ograniczone; wymaga monitorowania toksyczności wątrobowej i hematologicznej.

	• Acitretyna zalecana w przypadku przewlekłego leczenia; skuteczna w zaburzeniach rogowacenia; teratogenność ogranicza stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym. • Leki anty-TNF (np. infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol) zalecane w przypadku stanów ostrych i przewlekłych; ograniczone dowody na stosowanie w nagłych zaostrzeniach; stosowany głównie w przewlekłych stanach zapalnych. • Leki anty-IL-17 (np. Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Bimekizumab) zalecane w przypadku przewlekłego leczenia; wykazano skuteczność w niektórych przypadkach GPP, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą. • Leki anty-IL-23 (np. Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab) zalecane w przypadku przewlekłego leczenia; Stosowany głównie w łuszczycy plackowatej; ograniczone dane dotyczące GPP. • Spesolimab zalecany przy leczeniu i zapobieganiu ostrym stanom zapalnym; niedawno zatwierdzony; szybka skuteczność wykazana w badaniach Effisayil. Pierwszy lek biologiczny specyficzny dla GPP. Imsidolimab (w trakcie weryfikacji) obiecująca opcja terapeutyczna ukierunkowana na szlak IL-36.
Expert Consensus 2024 (Francja)	Stanowisko dotyczące łuszczycy krostkowej oparte o konsensus ekspertów (dokument nie stanowi wytycznych klinicznych) - w dokumencie odniesienia do terapii PP (Pustular psoriasis). Dane z głosowania francuskich ekspertów ds. łuszczycy w sprawie terapii pierwszego rzutu dla określonych postaci łuszczycy (łuszczycy krostkowej) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ekspertom zadano następujące pytanie: „U dorosłego pacjenta z umiarkowaną do ciężkiej [specyficzną postacią łuszczycy] i bez innych chorób współistniejących, wcześniej leczonego wyłącznie miejscowo, bez preferencji lub przeciwwskazań do określonego leczenia (antykoncepcja u kobiet), co zwykle przepisujesz jako leczenie pierwszego rzutu?”. Cyklosporyna była preferowana m.in. w przypadku łuszczycy krostkowej (91%). Acytretyna była często sugerowana jako terapia pierwszego rzutu m.in. w przypadku łuszczycy krostkowej (73%).
Group of Experts 2024 (Hiszpania)	Zalecenia dotyczące poprawy opieki zdrowotnej nad pacjentami z GPP W dokumencie brak odniesienia do zalecanych technologii medycznych stosowanych w leczeniu GPP!!!
Global Delphi Consensus 2023	Stanowisko dotyczące uogólnionej łuszczycy krostkowej oparte o konsensus ekspertów (dokument nie stanowi wytycznych klinicznych, a jedynie cele leczenia oraz zasady, a nie konkretne schematy farmakoterapii) - w dokumencie brak odniesienia do terapii GPP (nie wymieniono żadnych leków)! <u>Leczenie zaostrzeń GPP</u> • Pacjenci powinni być starannie monitorowani przez dermatologa i leczeni w ośrodku doświadczonym w zarządzaniu GPP. • Opiekę medyczną należy zapewnić pacjentom z gorączką, silnym bólem, podwyższonymi znacznikami zapalenia ogólnoustrojowego lub objawami infekcji.

	• Terapia o szybkim działaniu jest niezbędna w zaostrzeniach GPP i powinna być kontynuowana zgodnie z nasileniem choroby. • Zarządzanie systemowe i farmakoterapia są niezbędne do minimalizacji ryzyka powikłań ogólnoustrojowych. <u>Ciągłe monitorowanie choroby</u> • Pacjenci powinni mieć konsultacje z lekarzem ogólnym, internistą, infektologiem lub właściwymi specjalistami, w razie potrzeby. • Nasilenie choroby powinno być monitorowane za pomocą: GPPGA (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i>), GPPASI (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i>), zajętej powierzchni ciała oraz systemowych znaczników zapalnych. • Badania laboratoryjne są zdecydowanie zalecane do oceny nasilenia choroby i potencjalnych powikłań. • Ciąża powinna być monitorowana w celu zapobiegania dalszym powikłaniom, które mogą wpłynąć na matkę i płód. • Ocena jakości życia (QoL) powinna być przeprowadzana na bieżąco; PRO (Patient-Reported Outcomes) są pomocne w ocenie wpływu choroby lub interwencji terapeutycznych na pacjenta.
PTD 2021	<u>Ogólne zasady leczenia ogólnego u dzieci</u> • Celem leczenia ogólnego jest kontrola procesu chorobowego i uzyskanie remisji, przy utrzymaniu poprawy najniższą skuteczną dawką i bez istotnych działań niepożądanych. • Acytretynę uważa się za szczególnie skuteczną u dzieci w leczeniu łuszczycy drobnogrudkowej (wysiewnej) oraz krostkowej dłoni i stóp i krostkowej uogólnionej (przy czym opisy z piśmiennictwa dotyczą zastosowania leku nawet u dzieci w 4.-6. tygodniu życia [Chao 2009, Popadic 2014, Chen 2018]). • Cyklosporyna jest u dzieci najczęściej stosowana w ciężkich, nawrotowych postaciach łuszczycy plackowatej, erytrodermii, łuszczycy krostkowej (co obejmuje także uogólnione postaci krostkowe). Podkreśla się bardzo szybki początek działania, co czyni z niej ważną opcję w tzw. „interwencjach kryzysowych” (ostry, ciężki rzut GPP). • Cyklosporyna jest zalecana u dzieci poniżej 2. roku życia z łuszczycą krostkową z zastosowaniem niższych dawek leku, tj. 1 mg/kg m.c./dobę [Kilic 2021]. <u>Leki biologiczne i inne ogólne</u> • Zaznaczono, że w piśmiennictwie są opisy skutecznego leczenia łuszczycy krostkowej u dzieci lekami biologicznymi, ale są to wskazania pozarejestacyjne (off-label). Leki ogólne tj. apremilast, azatiopryna, hydroksymocznik, mykofenolan mofetylu mogą być rozważane jedynie w szczególnych sytuacjach, gdy istnieją istotne przeciwwskazania do cyklosporyny, metotreksatu, acytretyny lub zarejestrowanych leków biologicznych - dane pediatryczne są ograniczone.

PTD 2020	Wytyczne nie odnoszą się specyficznie do leczenia postaci uogólnionej łuszczycy krostkowej. W wytycznych znajduje się jedynie informacja, że wszystkie odmiany łuszczycy krostkowej - zarówno uogólniona, jak i ograniczone postaci (palmoplantar pustulosis, acrodermatitis continua) - mogą wymagać leczenia ogólnego, niezależnie od klasycznej „reguły dziesiątek” (PASI/BSA/DLQI)*. <i>* zgodnie z tą regułą za łuszczycę łagodną uznaje się te przypadki choroby, w których zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni skóry (body surface area - BSA < 10%) i ich nasilenie określone wskaźnikiem PASI (Psoriasis Area and Severity Index) nie przekracza 10 pkt, a negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów oceniony według wskaźnika DLQI (Dermatology Life Quality Index) jest mniejszy niż 10 pkt.</i>
AAD-NPF PED 2020 (USA)	Metotreksat jest zalecany jako skuteczna terapia ogólnoustrojowa łuszczycy krostkowej u dzieci. [III, B] Cyklosporyna jest zalecana jako skuteczna terapia ogólnoustrojowa umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy krostkowej u dzieci. [III, B] Cyklosporyna jest zalecana do krótkotrwałego leczenia kryzysowego ciężkiej lub niestabilnej łuszczycy plackowatej, erythrodermicznej lub krostkowej, dopóki pacjent nie zostanie przestawiony na lek odpowiedni do długotrwałego stosowania. [III, C] Acytretyna jest zalecana jako skuteczna terapia ogólnoustrojowa łuszczycy krostkowej u dzieci. [II-III, B] Acytretyna może działać synergistycznie z terapią NB-UVB (wąskopasmowe UVB) w przypadku łuszczycy plackowatej i krostkowej u dzieci i pozwala na zmniejszenie dawki obu z nich. [III, C] Inflixymab może być zalecany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem do stosowania u pacjentów pediatrycznych z ciężką łuszczycą plackowatą lub krostkową, niereagującą na inne leki ogólnoustrojowe, szybko postępującą, niestabilną i/lub zagrażającą życiu. [III, C] <i>Klasyfikacja poziomu dowodów:</i> <i>I. Dobrej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia).</i> <i>II. Ograniczonej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta.</i> <i>III. Inne dowody, w tym wytyczne konsensusu, opinie, studia przypadków lub dowody ukierunkowane na chorobę (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać poprawy wyników leczenia pacjentów).</i> <i>Klasyfikacja stopnia rekomendacji:</i> <i>A. Zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach dotyczących pacjenta.</i> <i>B. Zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości dowodach dotyczących pacjentów.</i> <i>C. Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studium przypadku lub dowodach ukierunkowanych na chorobę.</i>
AAD-NPF 2020 (USA)	Cyklosporyna może być zalecana w leczeniu erythrodermii, uogólnionej łuszczycy krostkowej i/lub łuszczycy dłoniowo-podeszwowej. [I, B]

	Acytretyna może być zalecana w leczeniu łuszczycy erytrodermicznej, krostkowej i dłoniowo-podeszwowej. [II, B] <i>Klasyfikacja poziomu dowodów:</i> <i>I. Dobrej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia).</i> <i>II. Ograniczonej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta.</i> <i>III. Inne dowody, w tym wytyczne konsensusu, opinie, studia przypadków lub dowody ukierunkowane na chorobę (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać poprawy wyników leczenia pacjentów).</i> <i>Klasyfikacja stopnia rekomendacji:</i> <i>A. Zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach dotyczących pacjenta.</i> <i>B. Zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości dowodach dotyczących pacjentów.</i> <i>C. Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studium przypadku lub dowodach ukierunkowanych na chorobę.</i>
AAD-NPF 2019 (USA)	Iksekizumab może być zalecany jako monoterapia u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową. [I-II, B] Brodalumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową. [I-II, B] Etanercept może być zalecany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkową lub erytrodermiczną) łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. [II-III, B] Inflixymab może być zalecany jako monoterapia u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkową lub erytrodermiczną) łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. [II, C] Adalimumab może być zalecany jako monoterapia u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkową lub erytrodermiczną) łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. [II, B] Ustekinumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (dłoniowo-podeszwową, krostkową lub erytrodermiczną) łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. [II-II, C] <i>Klasyfikacja poziomu dowodów:</i> <i>I. Dobrej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia).</i> <i>II. Ograniczonej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta.</i> <i>III. Inne dowody, w tym wytyczne konsensusu, opinie, studia przypadków lub dowody ukierunkowane na chorobę (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać poprawy wyników leczenia pacjentów).</i> <i>Klasyfikacja stopnia rekomendacji:</i> <i>A. Zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach dotyczących pacjenta.</i>

	<i>B. Zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości dowodach dotyczących pacjentów.</i> <i>C. Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studium przypadku lub dowodach ukierunkowanych na chorobę.</i>
JDA 2018 (Japonia)	Leczenie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego i oddechowego: • kortykosteroidy [B]* • inne rekomendowane leczenie [A]* Leczenie objawów skórnych: <i>Dorośli</i> • etretynat [C1(B)*] • cyklosporyna [C1(B)*] • terapia skojarzona metotreksatem [C1] • etretynat + metotreksat [C1] • cyklosporyna + metotreksat [C1] • inhibitory TNFα[#] [C1] • inne leki biologiczne [C1]* • GMA (afereza adsorpcyjna granulocytów/monocytów) [C1] <i>Dzieci i młodzież</i> • cyklosporyna [C1]* • etretynat [C1, C2]* • kortykosteroidy [C1, C2]* • inhibitory TNFα^{**} [C1]* • GMA (afereza adsorpcyjna granulocytów/monocytów) [C1] Leczenie zapalenia stawów: • metotreksat [B] • inhibitory TNFα[#] [B]* • cyklosporyna [C1] • etretynat [C1] • sulfasalazyna [C1] • inne leki biologiczne[#] [C1]* *Sugestie ze strony komitetu [#]Aby uzyskać informacje na temat właściwego stosowania, należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi stosowania i podręcznikiem bezpieczeństwa inhibitorów TNFα w łuszczycy opracowanym przez komitet ds. przeglądu leków biologicznych Japońskiego Stowarzyszenia Dermatologicznego. ^{**}Stosowanie inhibitorów TNF u kobiet w ciąży i dzieci powinno być rozważane tylko wtedy, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne, ponieważ ich bezpieczeństwo w tych populacjach nie jest obecnie poparte wystarczającymi dowodami. A. Klasyfikacja poziomu dowodów: <i>I - Przegląd systematyczny/metaanaliza.</i> <i>II - Więcej niż jedno randomizowane badanie kontrolowane;</i> <i>III - Nierandomizowane badania kontrolowane;</i> <i>IV - Analityczne badania epidemiologiczne (badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne);</i> <i>V - Badania opisowe (opisy przypadków i badania serii przypadków)</i> <i>VI - Opinie komitetu lub indywidualnych ekspertów</i>

	B. Klasyfikacja stopnia rekomendacji§: A - Zdecydowanie zalecane do wdrożenia (gdy skuteczność wykazano w co najmniej jednym badaniu z dowodami poziomu I lub wysokiej jakości poziomu II); B - Zalecane do wdrożenia (gdy skuteczność wykazano w co najmniej jednym badaniu z dowodami niskiej jakości poziomu II, wysokiej jakości poziomu III lub wyjątkowo wysokiej jakości poziomu IV); C1 - Można rozważyć wdrożenie, ale dowody są niewystarczające (gdy istnieją dowody niskiej jakości na poziomie III-IV, wiele dowodów wysokiej jakości na poziomie V lub dowody na poziomie VI poparte przez Komitet)‡ C2 - Niezalecane z powodu braku dowodów‡; D: Niezalecane (na podstawie wysokiej jakości dowodów wskazujących, że jest nieskuteczne lub nawet szkodliwe). ‡Poziom odpowiadający podstawowym danym badawczym i teorii opartej na danych ‡Dowody odnoszą się tutaj do wyników badań klinicznych lub epidemiologicznych §Stopnie rekomendacji w niniejszych wytycznych niekoniecznie odpowiadają tym wymienionym w powyższej tabeli. Wynika to z faktu, że w przypadku niektórych metod leczenia stopnie zaleceń zostały określone na podstawie konsensusu między członkami Komitetu po uwzględnieniu poziomów dowodów, braku dowodów na leczenie raka skóry w kraju lub na świecie, faktu, że dowody uzyskane za granicą nie mogą być bezpośrednio stosowane u japońskich pacjentów oraz praktyczności.
PTD 2018 (Polska)	Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie systemowo (np. hydrokortyzon) mogą być stosowane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erytrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapii innymi lekami ogólnymi.
NICE 2017 (Wielka Brytania)	Osoby z uogólnioną łuszczycą krostkową lub erytrodermią powinny być natychmiast kierowane na specjalistyczną ocenę i leczenie tego samego dnia. Należy rozważyć stosowanie acytretyny u dorosłych, a w wyjątkowych przypadkach również u dzieci i młodzieży, w następujących okolicznościach u osób z krostkową postacią łuszczycy. Siła zaleceń: Must/must not - Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu. Offer/refer/advise - Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów. Consider - Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.

NRS - Numeryczna Skala Oceny Swędzenia i Bólu Skóry (ang. Numerical Rating Scale), GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. generalized pustular psoriasis), PP - łuszczyca krostkowa (ang. pustular psoriasis), ACH - acrodermatoza ciągła Hallopeau (ang. acrodermatitis continua of Hallopeau), PUVA - fotochemoterapia psoralenem i promieniowaniem UVA (ang. psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy), NB-UVB - wąskopasmowe promieniowanie UVB (ang. narrowband ultraviolet B), UVA - promieniowanie ultrafioletowe typu A (ang. ultraviolet A), UVB - promieniowanie ultrafioletowe typu B (ang. ultraviolet B), TNF - czynnik martwicy nowotworów (ang. tumour necrosis factor), TNF- α - czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. tumour necrosis factor alpha), IL-17 - interleukina 17 (ang. interleukin-17), IL-23 - interleukina 23 (ang. interleukin-23), IL-12/23 - interleukina 12/23 (ang. interleukin-12/23), IL-36 - interleukina 36 (ang. interleukin-36), IL-1 - interleukina 1 (ang. interleukin-1), GMA - afereza granulocytów i monocytów (ang. granulocyte and monocyte apheresis), TYK2 - kinaza tyrozynowa 2 (ang. tyrosine kinase 2), CD6 - cząsteczka różnicowania 6 (ang. cluster of differentiation 6), LOE - poziom dowodów (ang. level of evidence), SoR - siła rekomendacji (ang. strength of recommendation), ICU - oddział intensywnej terapii (ang. intensive care unit), QoL - jakość życia (ang. quality of life), PRO - wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes), GPPGA - lekarska globalna ocena uogólnionej łuszczyki krostkowej (ang. Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment), GPPASI - wskaźnik powierzchni i nasilenia uogólnionej łuszczyki krostkowej (ang. Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index), PASI - wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczyki (ang. Psoriasis Area and Severity Index), BSA - powierzchnia ciała (ang. body surface area), DLQI - Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (ang. Dermatology Life Quality Index), AAD-NPF - wspólne wytyczne American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation (ang. American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation), PED - pediatryczne / dotyczące populacji dziecięcej (ang. pediatric), AAD - Amerykańska Akademia Dermatologii (ang. American Academy of Dermatology), NPF - National Psoriasis Foundation (ang. National Psoriasis Foundation), JDA - Japońskie Stowarzyszenie Dermatologiczne (ang. Japanese Dermatological Association), PTD - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (ang. Polish Dermatological Society), NICE - Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Opieki (ang. National Institute for Health and Care Excellence), TB - gruźlica (ang. tuberculosis).

Odnaleziono wytyczne, które odnoszą się do leczenia uogólnionej łuszczyki krostkowej u dorosłych i dzieci. Wytyczne międzynarodowe dotyczące leczenia uogólnionej łuszczyki krostkowej (GPP) różnią się zakresem oraz stopniem szczegółowości, jednak przedstawiają spójny obraz postępowania terapeutycznego. Dokument Global Delphi Consensus 2025 nie formułuje konkretnych zaleceń dotyczących farmakoterapii, lecz definiuje cele leczenia. Konsensus tajwański z 2024 roku (Taiwanese Dermatological Association Consensus 2024) prezentuje konkretne rekomendacje terapeutyczne, w których retinoidy - przede wszystkim acytretyna - stanowią podstawę leczenia zarówno u dorosłych, jak i dzieci, jako terapia ostrego rzutu oraz leczenie podtrzymujące, natomiast cyklosporyna jest preferowaną alternatywą w nagłych, ciężkich rzutach oraz u pacjentów nietolerujących retinoidów. Metotreksat traktowany jest jako lek drugiego wyboru, przydatny głównie w terapii długoterminowej, choć dane pediatryczne są ograniczone. Sterydy ogólnoustrojowe mogą przynieść szybkie efekty, jednak nie są zalecane do rutynowego stosowania. Metody o słabych podstawach naukowych - jak dapson, kolchicina czy apremilast - nie są rekomendowane. Terapie miejscowe i fototerapia mają marginalną rolę, a PUVA jest przeciwwskazana w ciąży.

W zakresie terapii biologicznych dokument tajwański podkreśla szczególną rolę spesolimabu jako leczenia pierwszego wyboru w ostrych rzutach GPP ze względu na szybkie działanie. Inhibitory IL-17 i IL-23 mogą być stosowane u dorosłych, choć dane pediatryczne są ograniczone, a inhibitory TNF- α wymagają szczególnej ostrożności, zwłaszcza u pacjentów z gruźlicą. Konsensus azjatycko-pacyficzny z 2024 (Asia-Pacific Consensus 2024) roku wzmacnia wagę leków biologicznych jako preferowanego leczenia ostrych rzutów, jeśli są dostępne, i uznaje inhibitory IL-36 za terapię pierwszego rzutu. Acytretyna i cyklosporyna pozostają natomiast kluczowymi lekami w sytuacjach, gdy biologiczne terapie są niedostępne. W leczeniu podtrzymującym rekomendowane są acytretyna w niskich dawkach, metotreksat oraz - zależnie od dostępności - inhibitory IL-36, IL-17 i IL-23.

Wytyczne dotyczące leczenia dzieci zgodnie uznają acytretynę oraz cyklosporynę za terapie pierwszego wyboru, a metotreksat, inhibitory IL-17 i TNF- α za dopuszczalne opcje, choć często stosowane off-label. W szczególnych przypadkach można rozważyć inhibitory IL-36, zwłaszcza w ostrych, opornych rzutach. W ciąży najlepiej udokumentowaną i najbezpieczniejszą opcją pozostaje cyklosporyna, a stosowanie leków biologicznych - w tym inhibitorów TNF- α - powinno być starannie indywidualizowane. Niskie dawki sterydów mogą być użyte, jeśli inne terapie nie są możliwe, natomiast PUVA pozostaje przeciwwskazana.

Wytyczne amerykańskie AAD-NPF (2020 i 2019) rekomendują uogólnione stosowanie acytretyny, cyklosporyny oraz metotreksatu jako skutecznych terapii systemowych u dzieci i dorosłych, wspierając także użycie infliksymabu i innych leków biologicznych w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach. Dokument Marzano 2024 traktuje cyklosporynę jako leki preferowane w stanach nagłych, a acytretynę, metotreksat oraz terapie biologiczne - w przewlekłym leczeniu. W stanach nagłych wymieniane są również glikokortykosteroidy, które szybko działają, ale wiążą się ze znacznymi skutkami ubocznymi i ryzykiem zaostrzenia po ich odstawieniu. Japońskie wytyczne JDA z 2018 roku obejmują szeroki zakres leków, od retinoidów i cyklosporyny po inhibitory TNF oraz aferozę granulocytową, jednak wiele zaleceń opiera się na słabszych dowodach. Zalecenia brytyjskie NICE z 2017 roku podkreślają konieczność pilnego kierowania pacjentów z GPP do specjalistów i zalecają rozważenie acytretyny jako leczenia pierwszego rzutu.

Polskie zalecenia PTD 2018 i 2020 wskazują acytretynę jako podstawowy lek w GPP, a krótkotrwałe stosowanie sterydów ogólnych dopuszczają jedynie jako terapię pomostową w najcięższych rzutach. PTD 2021 dotyczące dzieci uwzględnia acytretynę i cyklosporynę jako podstawowe opcje terapeutyczne oraz dopuszcza inne leki ogólne jedynie w sytuacjach wyjątkowych, gdy standardowe terapie są przeciwwskazane.

Mimo różnic szczegółowych wszystkie wytyczne podkreślają konieczność szybkiej interwencji, zastosowania leczenia systemowego oraz w razie dostępności - preferowania nowoczesnych terapii biologicznych, zwłaszcza ukierunkowanych na oś IL-36, jako najbardziej obiecujących i skutecznych metod leczenia GPP.

Na tle wszystkich dostępnych terapii szczególną pozycję we współczesnych wytycznych uzyskuje **spesolimab**, pierwszy lek biologiczny stworzony z myślą o patomechanizmie GPP, działający poprzez blokadę receptora IL-36. W wielu rekomendacjach (zwłaszcza nowszych konsensusach, takich jak azjatycko-pacyficzny oraz tajwański) **spesolimab** jest uznawany za najbardziej preferowane leczenie ostrego rzutu GPP, ponieważ zapewnia bardzo szybkie działanie kliniczne, często z widoczną poprawą już po pierwszej dożylniej dawce. Badania i opinie ekspertów potwierdzają skuteczność leku zarówno u pacjentów z mutacjami IL36RN, jak i bez nich. Zgodnie z wytycznymi może być stosowany jako terapia pierwszego wyboru w umiarkowanych i ciężkich rzutach GPP.

Ponadto **spesolimab** w postaci podskórnej jest uznawany za skuteczną terapię podtrzymującą, umożliwiającą redukcję ryzyka nawrotów u pacjentów od 12. roku życia. W kontekście innych terapii biologicznych, które również mogą być skuteczne, ale mają mniejsze lub umiarkowane dowody naukowe, **spesolimab** jest jedynym lekiem, którego rekomendacje opierają się na najwyższym poziomie dowodów (LOE I) oraz pełnej zgodzie ekspertów. W praktyce klinicznej oznacza to, że w miejscach, gdzie lek jest dostępny, wytyczne sugerują preferowanie **spesolimabu** ponad inne opcje w leczeniu ostrego rzutu GPP, a w leczeniu przewlekłym - uwzględnianie go jako jednej z głównych strategii podtrzymujących remisję.

Dodatkowo *the National Psoriasis Foundation* opublikowało w 2023 roku konsensus ekspertów, w którym z wysoką jednogłównością opowiedzieli się oni za terminowym dostępem do zatwierdzonych przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) terapii GPP, ponieważ opóźnienia mogą zwiększać ryzyko śmiertelności u pacjentów z tą szybko postępującą chorobą. **Spesolimab** jest pierwszą terapią zatwierdzoną przez FDA, która jest wysoce skuteczna w leczeniu zaostrzeń GPP u dorosłych [NPF 2023].

2.9 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Spevigo® (spesolimab) w postaci i.v. jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat:

- w monoterapii w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalised Pustular Psoriasis*, GPP).

W Effisayil 1 - badaniu II fazy pacjentów z zaostrzeniem GPP, dotyczącym leczenia spesolimabem wykazano, że prowadził on do obniżenia wyniku w skali GPPGA u znacznie większej liczby pacjentów w porównaniu do placebo [Effisayil 1].

Zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych *the National Psoriasis Foundation* z 2023 roku spesolimab, jako lek zatwierdzony przez FDA powinien być jak najszybciej dostępny dla pacjentów. FDA określił go jako terapię wysoce skuteczną w leczeniu zaostrzeń GPP u dorosłych.

Z tego względu populacja docelowa dla wnioskowanego leku spesolimab to pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaostrzeniem uogólnionej łuszczycy krostkowej. Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, a dodatkowo zalecana przez ekspertów klinicznych i o skuteczności udowodnionej w ramach badań klinicznych.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku spesolimab w postaci i.v. w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej do obrotu została wydana 9/12/2022.

3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Lek spesolimab (postać i.v.) jest zarejestrowany do leczenia zaostrzeń u pacjentów ≥ 12 lat z uogólnioną łuszczycą krostkową. Szczegółowe dane dotyczące statusu rejestracyjnego wnioskowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Postać i.v. (leczenie zaostrzeń): 9/12/2022;
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Spevigo® w postaci i.v. jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat: • w monoterapii w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalised Pustular Psoriasis</i>, GPP)
Status leku sierocego	W Europie nie ma statusu leku sierocego. Z uwagi na uznanie przez EMA łuszczycy krostkowej jedynie za podtyp łuszczycy, a nie za osobną jednostkę chorobową, lek Spevigo nie ma statusu leku sierocego
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać PSURs tego produktu co 6 miesięcy. Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy PSUR tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.2 Charakterystyka interwencji

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

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Spevigo® (spesolimab), koncentrat 60 mg/ml, 2 fiol. 7,5 ml, kod EAN: 05909991498924
Kod ATC	ATC L04AC22
Substancja czynna	spesolimab
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Spevigo® jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat: • w monoterapii w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalised Pustular Psoriasis</i>, GPP).
Dawkowanie	Leczenie zaostrzeń Zalecana dawka to pojedyncza dawka 900 mg (2 fiolki po 450 mg) podawana w infuzji dożylniej. W przypadku utrzymywania się objawów zaostrzenia można podać dodatkową dawkę 900 mg 1 tydzień po podaniu dawki początkowej.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Spesolimab to humanizowane antagonistyczne przeciwciało monoklonalne immunoglobuliny G1 (IgG1) blokujące przekazywanie sygnału przez ludzki IL36R. Wiązanie spesolimabu z IL36R zapobiega następowej aktywacji IL36R przez pokrewne ligandy (IL36 α , β i γ) oraz aktywacji szlaków prozapalnych na dalszym etapie sekwencji zdarzeń

Źródło: ChPL Spevigo®

3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Spevigo® jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat:

- w monoterapii w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalised Pustular Psoriasis*, GPP);
- w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalised Pustular Psoriasis*, GPP).

3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobami zapalnymi skóry.

Leczenie można rozpocząć w postaci wstrzyknięcia podskórnego za pomocą ampułkostrzykawki w celu zapobiegania zaostrzeniom GPP lub za pomocą dawki dożylniej spesolimabu w celu leczenia zaostrzenia GPP.

Leczenie zaostrzeń

Dawkowanie

Zalecana dawka w leczeniu zaostrzenia GPP u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg to pojedyncza dawka 900 mg (dwie fiołki po 450 mg) podawana w infuzji dożylniej. W przypadku utrzymywania się objawów zaostrzenia można podać dodatkową dawkę 900 mg 1 tydzień po podaniu dawki początkowej.

Produktu leczniczego Spevigo® nie badano u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego i symulacji farmakokinetycznej zalecana dawka dla młodzieży w wieku od 12 lat i o masie ciała ≥ 30 i < 40 kg to pojedyncza dawka 450 mg (jedna fiołka 450 mg) podawana w infuzji dożylniej. W przypadku utrzymywania się objawów zaostrzenia można podać dodatkową dawkę 450 mg (jedną fiołkę 450 mg) 1 tydzień po podaniu dawki początkowej.

Dane kliniczne dotyczące leczenia kolejnych zaostrzeń są bardzo ograniczone.

Dane kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania innych leków stosowanych w leczeniu GPP ze spesolimabem są ograniczone. Spesolimabu nie należy stosować w celu leczenia zaostrzenia w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu GPP, np. ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano stosowania spesolimabu w tych grupach pacjentów. Na ogół nie oczekuje się, aby te schorzenia miały jakikolwiek klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, i nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności spesolimabu u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie spesolimabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Po rozcieńczeniu roztworem 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt leczniczy podaje się w ciągłej infuzji dożylniej przez dostęp żylny posiadający jałowy, apirogeny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra) przez 90 minut. Nie należy podawać jednocześnie żadnej innej infuzji przez ten sam dostęp żylny.

W przypadku spowolnienia szybkości infuzji lub jej tymczasowego zatrzymania całkowity czas infuzji (w tym czas zatrzymania) nie powinien przekraczać 180 minut.

3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC22.

Spesolimab to humanizowane antagonistyczne przeciwciało monoklonalne immunoglobuliny G1 (IgG1) blokujące przekazywanie sygnału przez ludzki IL36R. Wiązanie spesolimabu z IL36R zapobiega następowej aktywacji IL36R przez pokrewne ligandy (IL36 α , β i γ) oraz aktywacji szlaków prozapalnych na dalszym etapie sekwencji zdarzeń.

3.2.4 Przeciwwskazania

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Klinicznie istotne czynne zakażenia (np. czynna gruźlica).

3.2.5 Przedawkowanie

Największa dawka spesolimabu podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1 200 mg. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących dawkę pojedynczą lub dawki wielokrotne do 1 200 mg były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania spesolimabu.

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa - leczenie zaostrzeń

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (17,1%), przy czym u 1 pacjenta (2,9%) zgłoszono ciężkie zakażenie dróg moczowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tab. 6 zawiera zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i kategorii częstości 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 $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 6. Działania niepożądane spesolimabu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie ^a	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często ^b
	Zmęczenie	Często

^a Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami było zakażenie dróg moczowych (często) i zakażenie górnych dróg oddechowych (często).

^b Nie zgłaszano w badaniu Effisayil 1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Podczas 1-tygodniowego okresu z grupą kontrolną placebo w badaniu Effisayil 1 zakażenia zgłaszano u 17,1% pacjentów leczonych spesolimabem w porównaniu z 5,6% pacjentów leczonych placebo. W badaniu Effisayil 1 ciężkie zakażenie (zakażenie dróg moczowych) zgłoszono u 1 pacjenta (2,9%) w grupie spesolimabu i nie zgłoszono takich przypadków u żadnego pacjenta w grupie placebo. Podczas trwającego do 48 tygodni badania Effisayil 2 z grupą kontrolną placebo zakażenia zgłaszano u 33,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Spevigo i 33,3% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu Effisayil 2 ciężkie zakażenie zgłoszono u 3 pacjentów (3,2%) w grupie stosującej produkt leczniczy Spevigo i u żadnego pacjenta w grupie placebo. Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych spesolimabu miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego, bez wyraźnej tendencji w odniesieniu do czynnika chorobotwórczego lub rodzaju zakażenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień, obrzęk, ból, stwardnienie, ocieplenie, złuszczenie się skóry, grudki, świąd, wysypkę i pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące młodzieży są ograniczone. 8 pacjentów z populacji młodzieży z GPP, w wieku od 14 do 17 lat, włączono do badania Effisayil 2. Ogółem profil bezpieczeństwa stosowania u młodzieży leczonej spesolimabem (n = 6) był spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania u dorosłych i nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

3.2.7 Kompetencje personelu medycznego

Leczenie powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobami zapalnymi skóry.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.3 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie spesolimab (Spevigo®) nie jest refundowany w Polsce.

3.4 Wnioskowane warunki refundacji dla leku spesolimab

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania spesolimabu ze środków publicznych w leczeniu zaostrej uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Terapia spesolimabem miałaby być dostępna dla pacjentów w ramach istniejącego programu lekowego *B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)*, co pozwoli na prowadzenie terapii w doświadczonych ośrodkach, przez kadrę wykwalifikowaną w leczeniu chorób skóry.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

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

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Spevigo®, Ustawa refundacyjna 2011]. Nie mniej mając na uwadze, że powodem braku zidentyfikowania randomizowanych badań jest brak takich badań dla technologii opcjonalnej, w naszej opinii nie jest zasadne wnioskowanie, że w przypadku wnioskowanego leku zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. W analizie klinicznej przedstawiono dowody kliniczne dla stosowania technologii opcjonalnych w łuszczycy krostkowej, których wiarygodność jest bardzo niska - nieporównywalnie niższa od dowodów klinicznych dla spesolimabu.

[Redacted signature block]

Tab. 7. Ceny Spevigo®.

Kategoria	60 mg/ml x 2 fiołki po 7,5 ml
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	
Odpłatność (%)	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS)

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 8. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 8. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Kategoria	60 mg/ml x 2 fiołki po 7,5 ml
Proponowana cena zbytu netto (PLN)	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK ()

3.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku spesolimab

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku spesolimab ze środków publicznych w leczeniu zaostreń uogólnionej łuszczycy krostkowej w ramach programu lekowego.

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

Spevigo® jest lekiem, co oznacza, że itp. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W Analizie klinicznej [AEK Spevigo®] wykazano, że stosowanie spesolimabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego standardowego postępowania leczniczego - spełnienie kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 ustawy i zapisów itp. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej), a także mając na uwadze odmienne sposób podania oraz wnioskowane wskazanie dla postaci i.v., wnioskowane jest utworzenie oddzielnej nowej grupy limitowej.

3.6 Rekomendacje refundacyjne

3.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania spesolimabu w leczeniu zaostreń uogólnionej łuszczycy krostkowej, co jest spodziewane w świetle niedawnej rejestracji produktu. Z tego względu w niniejszym rozdziale zdecydowano się przedstawić dane dotyczące wszystkich innych terapii uogólnionej łuszczycy krostkowej ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Tab. 9. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące jakiegokolwiek terapii uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2020 z dnia 17 lutego 2020 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 16/2020 z dnia 19 lutego 2020 r.	Łuszczycza krostkowa uogólniona.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zessly (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, we wskazaniu: łuszczycza krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1).	Stanowisko: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zessly (infliksymab) we wskazaniu: łuszczycza krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1).*
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2018 z dnia 26 marca 2018 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2018 z dnia 17 kwietnia 2018 r.	Bielactwo; kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry; liszaj twardzinowy i zanikowy; łuszczycza, w tym: łuszczycza pospolita, łuszczycza krostkowa, łuszczycza krostkowa dłoni i podeszw; łysienie plackowate; przyłuszczycza plackowata wieloogniskowa; rogowiec skóry stóp i dłoni; twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona; ziarniniak obrączkowaty; wyprysk rąk i nóg.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leków Meladynine (methoxsalenum), roztwór, (0,1%; 0,3%; 0,75%) oraz Meladynine (methoxsalenum), płyn, (0,3%; 0,75%) we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczycza, w tym: łuszczycza pospolita, łuszczycza krostkowa, łuszczycza krostkowa dłoni i podeszw, łysienie plackowate, przyłuszczycza plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona, ziarniniak obrączkowaty, wyprysk rąk i nóg.	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: bielactwo; kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry; liszaj twardzinowy i zanikowy; łuszczycza, w tym: łuszczycza pospolita, łuszczycza krostkowa, łuszczycza krostkowa dłoni i podeszw; łysienie plackowate; przyłuszczycza plackowata wieloogniskowa; rogowiec skóry stóp i dłoni; twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona; ziarniniak obrączkowaty; wyprysk rąk i nóg.

* wskazanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label)

3.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku spesolimab stosowanego w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej. Przeprowadzono

wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 03.12.2025):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>
- 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 - <https://www.pharmac.govt.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Na stronach 7 agencji zidentyfikowano informacje na temat stosowania leku spesolimab w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej - **5 rekomendacji miało pozytywny charakter.**

Tab. 10. Rekomendacje refundacyjne dla leku spesolimab.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	Leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej	Pozytywna SPEVIGO (spesolimab) jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP). Uzasadnienie: • niezaspokojona potrzeba medyczna, • wyższość spesolimabu vs placebo w randomizowanym badaniu w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych.
NCPE 2024	Leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej u dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia	Brak oceny Uzasadnienie: zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności spesolimabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia.
SMC 2024	Do leczenia zaostrzeń u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową	Negatywna Uzasadnienie: brak wystarczająco solidnej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać akceptację.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2023	Leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej u dorosłych pacjentów	Pozytywna Uzasadnienie: • Spevigo jest wskazany w leczeniu zaostrzeń u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (GPP) w monoterapii. • terapia porównawcza leczenia uwzględniała systemowe glikokortykosteroidy oraz najlepsze leczenie wspomagające.
IQWiG 2023	Leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej u dorosłych pacjentów	Brak oceny W 2023 r. Instytut Jakości i Efektywności Opieki Zdrowotnej (IQWiG) ocenił, czy spesolimab ma zalety lub wady u dorosłych z uogólnioną łuszczycą krostkową w porównaniu z ogólnoustrojowymi glikokortykoidami. Producent nie dostarczył jednak żadnych odpowiednich danych, aby odpowiedzieć na to pytanie. Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.
NICE 2025	Leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej	Pozytywna Spesolimab jest zalecany jako opcja leczenia zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) u dorosłych, tylko jeśli jest stosowany w leczeniu: • Początkowych umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń, gdy: ○ całkowity wynik w skali Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) wynosi 3 lub więcej (co najmniej umiarkowany), oraz ○ występują świeże krosty (pojawienie się nowych lub nasilenie istniejących), oraz ○ podskala krost GPPGA wynosi co najmniej 2 (co najmniej łagodna), oraz ○ co najmniej 5% powierzchni ciała jest objęte rumieniem (nieprawidłowym zaczerwienieniem skóry lub błon śluzowych) i obecne są krosty.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Kolejnych zaostrzeń z podskala krost GPPGA równą 2 lub więcej (co najmniej łagodna), jeśli ostatnie zaostrzenie było leczone spesolimabem i ustąpiło do podskali krost GPPGA równej 0 lub 1 (skóra czysta lub prawie czysta).
AWMSG 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnionym łuszczycą krostkową (GPP)	Nie oceniano (uwzględniono pozytywną opinię NICE) Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę TA1070: Spesolimab w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.
CADTH 2024	Leczenie uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP), w tym leczenie i zapobieganie nawrotom, u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych	Pozytywna CADTH zaleca, aby spesolimab był refundowany w leczeniu uogólnionej łuszczycy krostkowej u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, wyłącznie w przypadku spełnienia warunków: - diagnoza GPP na podstawie kryteriów ERASPEN; - Leczenie zaostrzenia GPP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowanego jako wystąpienie wszystkich z następujących objawów: - Całkowity wynik GPPGA co najmniej 3 (zaostrzenie GPP umiarkowane do ciężkiego); - Nowe lub pogarszające się krostki; - Podwójnik GPPGA dotyczący krost większy niż 2 (krostki umiarkowane do ciężkich); - Powierzchnia ciała większa niż 5% z rumieniem i obecnością krost; - Zapobieganie zaostrzeniom GPP, zgodnie z następującymi kryteriami: - udokumentowana historia co najmniej 2 zaostrzeń GPP, zdefiniowanych według kryteriów ERASPEN; - całkowity wynik GPPGA wynoszący 0 lub 1; - brak identyfikowalnego, modyfikowalnego czynnika

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		wyzwalającego zaostrzenia GPP; • Okres początkowej autoryzacji spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeniom GPP wynosi 6 miesięcy; • Redukcja ceny.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland; SMC - Scottish Medicines Consortium; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. Generalized Pustular Psoriasis); GPPGA - Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; ERASPEEN - The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network.

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.

Ze względu na brak ujednoliconych międzynarodowych wytycznych dotyczących profilaktyki zaostrzeń łuszczycy krostkowej wybór komparatorów dla wnioskowanej technologii oparto na odnalezionych wytycznych polskich Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 r. Jako standardowe leczenie wskazują one w populacji dorosłych pacjentów acytretynę. Acytretyna jest wskazywana również przez ekspertów klinicznych jako lek najczęściej wykorzystywany w leczeniu pacjentów z GPP. Wytyczne kliniczne (głównie azjatyckie) wymieniają również stosowanie leczenia biologicznego, tj. inhibitorów TNF-alfa, przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL (17, 23, 12/23). Również ankietowani eksperci kliniczni wskazywali na możliwość zastosowania leczenia biologicznego. Nie mniej należy podkreślić, że leki biologiczne nie są w Polsce refundowane we wskazaniu GPP, a jedynie w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej. Ankietowany ekspert kliniczny [REDACTED], wskazywał również na możliwość podania leczenia biologicznego w ramach procedur JGP. Obok acytretyny i leków biologicznych w wytycznych klinicznych wymieniane są również metotreksat i cyklosporyna. Wytyczne podkreślają brak zasadności stosowania glikokortykosteroidów systemowych w GPP (glikokortykosteroidy wymieniane są jako leki, które mogą wywołać zaostrzenie choroby) - leki te stosowane głównie w stanach ciężkich w związku z niewydolnością wielonarządową.

Mając na uwadze powyższe w analizie uwzględniono również technologie, które mogą stanowić technologie opcjonalne w leczeniu zaostrzenia GPP:

- Leki biologiczne stosowanych w łuszczycy
 - Leki wskazane przez ekspertów klinicznych (IL23, IL17 i TNF alfa)
 - TNF inhibitor:
 - adalimumab,
 - etanercept,
 - infliksymab,
 - certolizumab pegol,
 - IL-23 inhibitor:
 - guselkumab,
 - tyldrakizumab,
 - ryzankizumab,
 - Inhibitory IL-17:
 - sekukinumab,
 - iksekizumab,
 - bimekizumab (podwójny inhibitor IL-17A i IL-17F),
 - Inhibitory IL-12/23
 - ustekinumab.
- Cyklosporyna,
- Metotreksat.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ 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, przegląd systematyczny powinien zawierać: *porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnym* [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce, pacjenci z uogólnioną łuszczycą krostkową leczeni są w ramach refundacji aptecznej - acytretyną.

W 2023 roku <5 pacjentów otrzymało leki z następującymi substancjami czynnymi: infliksymab, adalimumab, methoxsalenum w ramach RDTL [NFZ Łuszczycy krostkowa 2025]. Ponad to, według tego samego źródła, żaden pacjent z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L40.1 uogólniona łuszczycy krostkowa, nie był leczony w ramach Programu Lekowego B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej [NFZ Łuszczycy krostkowa 2025].

Pacjenci z tym rozpoznaniem są również leczeni w ramach JGP J38 CIĘŻKIE CHOROBY DERMATOLOGICZNE.

Sposób i poziom refundacji tych substancji przedstawiono w poniższej tabeli [Obwieszczenie MZ].

Tab. 11. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ) - refundacja apteczna.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acitretinum														
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	05909990907755	2025-10-01	3 lata	53.0, Leki przeciwtłuszczowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	128,00	138,24	146,53	163,31	163,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	05909990 907731	2025-10-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	40,00	43,20	45,79	55,64	49,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,90
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	05909990 907786	2025-10-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	320,00	345,60	366,34	389,46	389,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,62

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	05909990907762	2025-10-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	96,00	103,68	109,90	124,85	124,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	05909990697021	2025-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	128,00	138,24	146,53	163,31	163,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	05909990854462	2026-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	39,90	43,09	45,67	55,52	49,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,78
Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	05909990696925	2025-01-01	3 lata	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	320,00	345,60	366,34	389,46	389,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,62

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Acytretyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku acytretyna. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 12 podsumowano charakterystykę leku acytretyna, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Acitren].

Tab. 12. Charakterystyka komparatorów – acytretyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Acitren, kaps. twarde, 10 mg, 100 szt., kod EAN: 05909990907755 Acitren, kaps. twarde, 10 mg, 30 szt., kod EAN: 05909990907731 Acitren, kaps. twarde, 25 mg, 100 szt., kod EAN: 05909990907786 Acitren, kaps. twarde, 25 mg, 30 szt., kod EAN: 05909990907762
Kod ATC	ATC D05BB02
Substancja czynna	acytretyna
Wskazanie	Do objawowego leczenia wyjątkowo ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry niepoddających się standardowemu leczeniu, takich jak: • łuszczyca zwykła, zwłaszcza postaci erythrodermiczna i krostkowa, • rogowacenie dłoni i podeszew, • łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew, • rybia łuska, • choroba Dariera, • łupież czerwony mieszkowy, • liszaj płaski skóry i błon śluzowych.
Dawkowanie	<i>Dorośli</i> Dawka początkowa 25 mg acytretyny lub 30 mg acytretyny przyjmowana przez 2 do 4 tygodni może już zapewnić zadawalające wyniki terapeutyczne. Dawka podtrzymująca musi być oparta na skuteczności klinicznej i tolerancji. Na ogół dawka dobową 25 mg do 50 mg acytretyny przyjmowana przez kolejne 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny. W niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnie 75 mg acytretyny na dobę. Nie wolno przekraczać tej maksymalnej dawki. <i>Dzieci i młodzież</i> Dawkowanie należy ustalać na podstawie masy ciała. Dawka dobową wynosi około 0,5 mg acytretyny na kg masy ciała. Większe dawki do 1 mg acytretyny na kg masy ciała na dobę mogą być konieczne w niektórych przypadkach przez ograniczony czas trwania leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 35 mg acytretyny na dobę. Dawka podtrzymująca powinna być utrzymywana na jak najniższym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.

Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Badania kliniczne potwierdziły, że w przypadku łuszczycy i zaburzeń rogowacenia acytretyna prowadzi do normalizacji namnażania komórek nabłonkowych oraz procesów ich różnicowania i rogowacenia, w dawkach, przy których działania niepożądane są na ogół tolerowane. Działanie acytretyny jest wyłącznie objawowe: mechanizm działania jest w dużym stopniu niewyjaśniony.

Źródło: ChPL Acitren

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Do objawowego leczenia wyjątkowo ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry niepoddających się standardowemu leczeniu, takich jak:

- łuszczyca zwykła, zwłaszcza postaci erythrodermiczna i krostkowa,
- rogowacenie dłoni i podeszew,
- łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew,
- rybia łuska,
- choroba Dariera,
- łupież czerwony mieszkowy,
- liszaj płaski skóry i błon śluzowych.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie:

Dawkowanie zależy od objawów klinicznych choroby oraz tolerancji pacjenta na produkt leczniczy. Dawka musi być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez lekarza prowadzącego, ze względu na różnice w szybkości wchłaniania i metabolizmu acytretyny. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki.

Dorośli

Dawka początkowa 25 mg acytretyny (tj. 1 kapsułka twarda produktu leczniczego Acitren, 25 mg) lub 30 mg acytretyny (tj. 3 kapsułki twarde produktu leczniczego Acitren, 10 mg) przyjmowana przez 2 do 4 tygodni może już zapewnić zadawalające wyniki terapeutyczne. Dawka podtrzymująca musi być oparta na skuteczności klinicznej i tolerancji. Na ogół dawka dobowo 25 mg do 50 mg acytretyny przyjmowana przez kolejne 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny. W niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnie 75 mg acytretyny na dobę (tj. 3 kapsułki twarde produktu leczniczego Acitren, 25 mg). Nie wolno przekraczać tej maksymalnej dawki.

U pacjentów z łuszczycą leczenie można na ogół zakończyć, gdy zmiany chorobowe ulegną wystarczającej poprawie. Nie zaleca się długotrwałego leczenia u pacjentów z łuszczycą. Nawroty choroby leczy się w taki sam sposób.

W przypadku zaburzeń rogowacenia zazwyczaj wymagana jest dawka podtrzymująca, która powinna być jak najmniejsza (nawet mniejsza niż 20 mg acytretyny na dobę). W żadnym przypadku nie wolno przekraczać 50 mg acytretyny na dobę.

Dzieci i młodzież

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych podczas długotrwałego stosowania, należy starannie rozważyć możliwe korzyści lecznicze w stosunku do ryzyka terapii. Acytretynę należy stosować tylko wtedy, gdy wszystkie inne opcje terapeutyczne okazały się niewystarczające.

Dawkowanie należy ustalać na podstawie masy ciała. Dawka dobową wynosi około 0,5 mg acytretyny na kg masy ciała. Większe dawki do 1 mg acytretyny na kg masy ciała na dobę mogą być konieczne w niektórych przypadkach przez ograniczony czas trwania leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 35 mg acytretyny na dobę. Dawka podtrzymująca powinna być utrzymywana na jak najniższym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki, twarde należy przyjmować w całości w trakcie posiłku, najlepiej popijając mlekiem. Należy bezwzględnie przestrzegać dawki acytretyny ustalonej przez lekarza.

Podczas podawania produktu leczniczego Acitren dodatkowe terapie miejscowe, w tym o charakterze pielęgnacyjnym, należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Czas trwania leczenia jest ustalany przez lekarza, w zależności od rodzaju choroby i tolerancji produktu leczniczego.

U pacjentów z łuszczycą leczenie można zazwyczaj zakończyć po uzyskaniu wystarczającego ustąpienia zmian chorobowych. Długotrwała terapia nie jest zalecana u pacjentów z łuszczycą.

W przypadku leczenia zaburzeń rogowacenia dostępne są dane doświadczalne obejmujące okres leczenia trwający do 2 lat. Nawroty choroby leczy się w ten sam sposób.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego; kod ATC: D05BB02.

Acytretyna, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. W badaniach przedklinicznych dotyczących tolerancji acytretyny nie stwierdzono istotnego działania

mutagennego lub rakotwórczego i nie było oznak bezpośredniej hepatotoksyczności. W badaniach na zwierzętach wykazano, że acytretyna jest wysoce teratogenna.

Badania kliniczne potwierdziły, że w przypadku łuszczycy i zaburzeń rogowacenia acytretyna prowadzi do normalizacji namnażania komórek nabłonkowych oraz procesów ich różnicowania i rogowacenia, w dawkach, przy których działania niepożądane są na ogół tolerowane. Działanie acytretyny jest wyłącznie objawowe: mechanizm działania jest w dużym stopniu niewyjaśniony.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne retynoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Acitren, jest wysoce teratogenna i nie wolno jej stosować u kobiet, które są w ciąży. To samo dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznych metod zapobiegania ciąży na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia acytretyną, w trakcie leczenia oraz przez 3 lata po jego zakończeniu.

Produktu leczniczego Acitren nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią.

Acitren jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby,
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,
- przewlekłe podwyższonym stężeniem lipidów we krwi.

Ponieważ zarówno Acitren, jak i tetracykliny mogą spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie wolno ich podawać jednocześnie.

Wykazano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby w przypadku jednoczesnego leczenia metotreksatem i etretynatem. W związku z tym jednoczesne stosowanie metotreksatu i acytretyny jest przeciwwskazane.

Podobnie, jednoczesne stosowanie acytretyny z preparatami zawierającymi witaminę A lub z innymi retynoidami jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A.

4.3.1.5 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Acitren. Objawy przedawkowania acytretyny są takie same jak w przypadku ostrej hiperwitaminozy A, np. bóle głowy, zawroty głowy, nudności i wymioty, senność, podrażnienie i wiąd. Podejmowanie innych specjalnych zabiegów terapeutycznych nie jest konieczne ze względu na niską ostrą toksyczność produktu leczniczego.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane są u większości pacjentów przyjmujących acytretynę. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu leczenia acytretyną. Na początku leczenia czasami obserwuje się pogorszenie objawów łuszczycy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy hiperwitaminozy A, np. suchość ust, którą można złagodzić stosowaniem tłustej maści.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane acytretyny, o których donoszono w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały uszeregowane poniżej według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości zdefiniowano 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w związku z acytretyną.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Zakażenie sromu i pochwy wywołane przez <i>Candida albicans</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość typu I
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Niezbyt często	Senność
Rzadko	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia oka	
Często	Suchość lub zapalenie błon śluzowych (np. zapalenie spojówek, kseroftalmia) i związana z tym nietolerancja soczewek kontaktowych
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Bardzo rzadko	Ślepotą nocną, Owrzodzenia rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Uderzenia gorąca, zespół przesiąkania włócnicek/zespół kwasu retynowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Suchość i zapalenie błon śluzowych (np. krwawienie z nosa i zapalenie błony śluzowej nosa)

Częstość nieznana	Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Suchość ust, nasilone pragnienie
Często	Zapalenie żołądka, zaburzenia przewodu pokarmowego (np. ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty)
Niezbyt często	Zapalenie dziąseł
Częstość nieznana	Zaburzenia smaku, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zapalenie wątroby
Bardzo rzadko	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, łuszczenie się skóry (na całym ciele, szczególnie na dłoniach i stopach)
Często	Łamliwość skóry, lepkość skóry, zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, osłabienie paznokci, zanokcica, rumień
Niezbyt często	Nadżerki w kąciakach ust, pęcherzowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznana	Ziarniniak ropotwórczy, madaroz (wypadanie rzęs), obrzęk naczyń i naczyń, pokrzywka, ścienienie skóry, złuszczenie zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle mięśni i stawów
Bardzo rzadko	Ból kości, egzostoza/narośl kostna (leczenie podtrzymujące może powodować progresję hiperostozy kręgosłupa oraz wystąpienie nowych zmian hiperostotycznych i zwapnień pozaszkieletowych, jakie zaobserwowano podczas długotrwałego leczenia retinoidami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Nieprawidłowości w badaniach aktywności enzymów wątrobowych (przemijające, zwykle odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej), zaburzenia stężenia lipidów (podczas leczenia dużymi dawkami acytretyny obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka i podczas leczenia długotrwałego). Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka występowania miażdżycy w przypadku utrzymywania się tych zaburzeń.

Dzieci i młodzież

Ponieważ po długotrwałym leczeniu etretynatem były zgłaszane sporadyczne przypadki zmian kostnych u dzieci, takie jak przedwczesne zamknięcie nasad kości długich, hiperostoza szkieletu i pozakostne zwapnienie, można spodziewać się podobnych działań po zastosowaniu acytretyny. Dlatego u dzieci należy dokładnie monitorować parametry wzrostu i rozwój kości.

Pacjenci z cukrzycą

Retynoidy mogą zarówno poprawić, jak i pogorszyć tolerancję glukozy.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Acytretynę może przepisywać jedynie lekarz, najlepiej dermatolog, mający doświadczenie w stosowaniu działających ogólnoustrojowo retynoidów i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny.

Program Zapobiegania Ciąży

Lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy powinien upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega wymagań dotyczących zapobiegania ciąży i potwierdziła, że zrozumiała te zagadnienia.
- Pacjentka potwierdziła zapoznanie się z wymaganiami dotyczącymi zapobiegania ciąży.
- Pacjentka rozumie, że musi konsekwentnie i prawidłowo stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną (tzn. niezależną od użytkownika) metodę antykoncepcji lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji zależne od użytkownika przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie trwania leczenia i przez 3 lata po zakończeniu leczenia.
- Ujemny wynik testu ciążowego uzyskano przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz okresowo co 1 do 3 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu leczenia. Należy udokumentować terminy i wyniki testów ciążowych.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia acytretyną, leczenie musi być przerwane, a pacjentkę należy skierować na badanie i po poradę do odpowiedniego lekarza doświadczonego w badaniu teratogenności.

Antykoncepcja

Pacjentkom należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i skierować je w celu uzyskania porady w sprawie antykoncepcji, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Jeśli lekarz wystawiający receptę na ten produkt leczniczy nie ma kompetencji, aby udzielić takich informacji, pacjentkę należy skierować do odpowiedniego lekarza specjalisty.

Przy wyborze metody antykoncepcji należy w każdym przypadku wziąć pod uwagę indywidualne uwarunkowania, z uwzględnieniem ich omówienia z pacjentką, tak aby zapewnić jej zaangażowanie i stosowanie się do zaleceń dotyczących wybranych środków.

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, zalecane jest przeprowadzenie nadzorowanych przez personel medyczny testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/mL w sposób opisany poniżej.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

Kobietom w wieku rozrodczym należy optymalnie przepisywać produkt leczniczy Acitren w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, w celu zapewnienia regularnego odbywania wizyt kontrolnych, w tym testów ciążowych i monitorowania. Najlepiej, aby wykonanie testu ciążowego, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na produkt leczniczy Acitren nastąpiło tego samego dnia.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjentów należy pouczyć, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie i aby zwrócili wszystkie nieużyte kapsułki farmaceucie po zakończeniu leczenia.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc w zapobieganiu ekspozycji płodu na działanie acytretyny lekarzom wypisującym receptę, farmaceutom i pacjentom, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego udostępni materiały edukacyjne w celu zwiększenia skuteczności ostrzeżeń o teratogenności acytretyny, udzielenia porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i poinformowania o konieczności przeprowadzania testów ciążowych.

Wszyscy pacjenci, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinni otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat ryzyka teratogennego i rygorystycznych metod zapobiegania ciąży, które podano w Programie Zapobiegania Ciąży.

4.3.2 Cyklosporyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku cyklosporyna. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 14 Tab. 12 podsumowano charakterystykę leku cyklosporyna, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cyclaid].

Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – cyklosporyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cyclaid, 25 mg, kapsułki miękkie, 50 szt, EAN: 05909990787289 Cyclaid, 50 mg, kapsułki miękkie, 50 szt, EAN: 05909990787357 Cyclaid, 100 mg, kapsułki miękkie, 50 szt, EAN :05909990787463
Kod ATC	L04AD01
Substancja czynna	cyklosporyna
Wskazanie	Przeszczepianie <i>Przeszczepianie narządów miąższowych</i>

	Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszzowych. Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. <i>Przeszczepianie szpiku</i> Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogeniczej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych. Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Wskazania pozatransplantacyjne <i>Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</i> 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 Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych. <i>Zespół nerczycowy</i> 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 Cyclaid może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. <i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i> Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. <i>Łuszczyca</i> Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane. <i>Atopowe zapalenie skóry</i> Produkt leczniczy Cyclaid jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Cyclaid powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnic w przebiegu tej choroby dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecana dawka początkowa w celu wywołania remisji 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 po stosowaniu dawki 5 mg/kg mc. na dobę przez 6 tygodni u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi nie można osiągnąć wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną.

	U pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy, zaleca się dawkę początkową 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu Cycloid, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować Cycloid w skutecznej poprzednio dawce.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepu 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.

Źródło: ChPL Cycloid

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów miękkich

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miękkich.

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.

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 Behçet'a 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 Cyclaid 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 Cyclaid jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek dotyczące podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki. Dawki dobowe produktu leczniczego Cyclaid należy podawać w 2 dawkach podzielonych, w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Cyclaid był podawany zgodnie ze stałym planem w odniesieniu do pory dnia i posiłków. Produkt leczniczy Cyclaid powinien być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Cycloid powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnic w przebiegu tej choroby dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecana dawka początkowa w celu wywołania remisji 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 po stosowaniu dawki 5 mg/kg mc. na dobę przez 6 tygodni u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi nie można osiągnąć wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną. U pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy, zaleca się dawkę początkową 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu Cycloid, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować Cycloid w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego. W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie, aby ustalić najmniejszą dawkę skuteczną. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Zmiana leczenia z jednej postaci doustnej cyklosporyny na inną

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

Nie należy podawać cyklosporyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, 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 zajść konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym zakresie wartości 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 Cycloid u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. W badaniach klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania leczenia 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 produktu leczniczego Cycloid należy połykać w całości.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepu 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.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

4.3.2.5 Przedawkowanie

Wartość LD50 dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg mc. u myszy, 1480 mg/kg mc. u szczurów oraz jest większa niż 1000 mg/kg mc. u królików. Wartość LD50 po podaniu dożylnym cyklosporyny wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane powodując stosunkowo niewielkie skutki kliniczne, takie jak wymioty, senność, ból głowy, częstoskurcz oraz, u kilku pacjentów, 18 umiarkowanie ciężkie, odwracalne zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano jednak ciężkie objawy zatrucia 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.

4.3.2.6 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 ustępują po jej zmniejszeniu. 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.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym cyklosporyną lub schematami leczenia zawierającymi cyklosporynę, nasila się ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych) i zarażeń pasożytniczych. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i zlokalizowane. Mogą także nasilić się istniejące wcześniej zakażenia lub ulec wznowieniu zakażenia wirusem Polyoma, prowadzące do związanej z tym nefropatii (PVAN) lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), wywołanej przez wirus JCV. Informowano o ciężkich i (lub) zakończonych śmiercią przypadkach.

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

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym cyklosporyną lub schematami leczenia zawierającymi cyklosporynę, nasila się ryzyko występowania chłoniaków lub zaburzeń limfoproliferacyjnych oraz innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Częstość ich występowania zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia. Niektóre nowotwory mogą być śmiertelne.

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 produktu leczniczego zostały wymienione według częstości ich występowania, począwszy od najczęstszych. W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane produktu leczniczego zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego produktu ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane w związku z cyklosporyną.

Układ / Kategoria	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia
	Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość

Układ / Kategoria	Częstość	Działania niepożądane
	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	Objawy encefalopatii (w tym PRES)...
	Rzadko	Polineuropatia ruchowa
	Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego...
	Częstość nieznana*	Migrena
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
	Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
	Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
	Częstość nieznana*	Toksyczne uszkodzenie wątroby...
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Hirsutyzm
	Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
	Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Często	Mialgia, kurcze mięśni
	Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
	Częstość nieznana*	Ból kończyn dolnych
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

* 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 produkt leczniczy.

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

Pozostałe działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

W raportach spontanicznych oraz stymulowanych, dotyczących pacjentów leczonych cyklosporyną, informowano o przypadkach działania hepatotoksycznego i uszkodzenia wątroby, obejmujących cholestazę, żółtaczkę, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami lub stanami

współistniejącymi oraz innymi czynnikami sprzyjającymi, w tym powikłaniami wynikającymi z zakażenia i jednoczesnego stosowania leków hepatotoksycznych. W niektórych przypadkach, dotyczących głównie pacjentów po przeszczepie, raportowano o działaniach niepożądanych zakończonych śmiercią.

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

U pacjentów otrzymujących schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę zwiększone jest ryzyko ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją dane z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu na temat stosowania cyklosporyny. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Raportowano przewlekłe zmiany morfologiczne w tym zwyrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe).

Ból kończyn dolnych

Donoszono o pojedynczych przypadkach bólu kończyn dolnych związanych ze stosowaniem cyklosporyny. Ból kończyn dolnych odnotowano również jako objaw zespołu bólowego wywołanego przez inhibitor kalcyneuryny.

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.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem leczniczym Cyclaid powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.3 Metotreksat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku metotreksat. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 16 podsumowano charakterystykę leku metotreksat, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Metex].

Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – metotreksat.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,15 ml, kod EAN: 05909990791286 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,2 ml, kod EAN: 05909990791347 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,25 ml, kod EAN: 05909990922741 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,3 ml, kod EAN: 05909990791392 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,35 ml, kod EAN: 05909990922758 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,4 ml, kod EAN: 05909990791477 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,45 ml, kod EAN: 05909990922765 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,5 ml, kod EAN: 05909990791521 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,55 ml, kod EAN: 05909990922772 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,6 ml, kod EAN: 05909990928125 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,2 ml, kod EAN: 05909990791323 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,3 ml, kod EAN: 05909990791378 Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz.po 0,4 ml, kod EAN: 05909990791453
Kod ATC	L04AX03
Substancja czynna	Metotreksat disodowy
Wskazanie	• Czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów; • wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca; • ciężka, oporna na leczenie łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów; • choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.
Dawkowanie	<u>Dawkowanie u pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów</u>

	W celu identyfikacji reakcji idiosynkratycznych zaleca się na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podanie pozajelitowo dawki próbnej 5 - 10 mg. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz na tydzień podawane podskórnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia na ogół powinny wystąpić po upływie około 2 - 6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.
Droga podania	Podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako leki przeciwnowotworowe. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego ani w jakim zakresie wpływa to na zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem.

Źródło: ChPL Metex

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

- Czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów;
- wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca;
- ciężka, oporna na leczenie łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów;
- choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Metex (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i choroby Leśniowskiego-Crohna, produkt Metex (metotreksat) należy stosować wyłącznie raz na tydzień. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Metex (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania

niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dawkowanie u pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

W celu identyfikacji reakcji idiosynkratycznych zaleca się na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podanie pozajelitowo dawki próbnej 5 - 10 mg. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz na tydzień podawane podskórną. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia na ogół powinny wystąpić po upływie około 2 - 6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Sposób podania

Produkt leczniczy wyłącznie do jednorazowego użycia. Produkt leczniczy Metex podawany jest podskórną. Łączny czas trwania leczenia ustala lekarz.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03.

Przeciwrumatyczny produkt leczniczy przeznaczony do leczenia przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych oraz postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Produkt immunomodulujący i przeciwzapalny stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Mechanizm działania

Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako leki przeciwmieaboliczne. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego ani w jakim zakresie wpływa to na zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Metex:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- nadużywanie alkoholu;

- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min;
- rozpoznane dyskrasje krwi, np. hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość;
- ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, np. gruźlica, zakażenie HIV lub inne zespoły niedoboru odporności;
- owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i rozpoznanie czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy;
- ciąża i karmienie piersią;
- równoczesne szczepienie żywymi szczepionkami.

4.3.3.5 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Działania toksyczne metotreksatu dotyczą głównie układu krwiotwórczego.

b) Zalecenia w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistą odtrutką, neutralizującą toksyczne działania niepożądane metotreksatu.

W razie przypadkowego przedawkowania, w ciągu godziny należy podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równą lub większą od przyjętej dawki metotreksatu. Dawkowanie należy kontynuować do czasu zmniejszenia się stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 10-7 mol/l.

W razie znacznego przedawkowania konieczne może być nawodnienie i alkalizacja moczu, zapobiegające wytrącaniu metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Metotreksatu nie można skutecznie eliminować za pomocą konwencjonalnej hemodializy ani dializy otrzewnowej. Wykazano skuteczną eliminację metotreksatu z ustroju po zastosowaniu doraźnej, powtarzanej hemodializy wysokoprzepływowej.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najpoważniejszych działań niepożądanych metotreksatu należą: supresja szpiku kostnego, toksyczność płucna, wątrobowa, nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych metotreksatu należą zaburzenia żołądka i jelit, np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, zmniejszenie łaknienia i nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, np. podwyższona aktywność ALAT, AST, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, anemia, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność,

zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ 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).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie gardła.

Rzadko: zakażenie (w tym reaktywacja utajonego zakażenia przewlekłego), posocznica, zapalenie spojówek.

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

Bardzo rzadko: chłoniak (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Niezbyt często: pancytopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Częstość nieznana: eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, splątanie.

Rzadko: wahania nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: zawroty głowy.

Bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub parestezje lub niedoczulica, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie.

Częstość nieznana: encefalopatia/leukoencefalopatia.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: upośledzenie wzroku, retinopatia.

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: hipotonia, incydenty zatorowo-zakrzepowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy kaszel bez odpluwania, duszność i gorączka.

Rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, duszność i astma oskrzelowa, nacieki opłucnowe.

Częstość nieznana: krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha.

Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: owrzodzenia i krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki.

Rzadko: zapalenie dziąseł.

Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre rozdęcie okrężnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (podwyższona aktywność ALAT, AST, fosfatazy zasadowej i bilirubiny).

Niezbyt często: marskość wątroby, zwłóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy.

Rzadko: ostre zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: osutka, rumień, świąd.

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości na światło, utrata owłosienia, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.

Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, alergiczne zapalenie naczyń.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazje.

Częstość nieznana: łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Rzadko: złamania przeciążeniowe.

Częstość nieznana: martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji.

Rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe.

Częstość nieznana: białkomocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy.

Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: gorączka, upośledzenie gojenia ran.

Bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie tkanek (powstawanie jałowych ropni, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego lub podskórnego.

Częstość nieznana: astenia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk.

4.3.3.7 Kompetencje personelu

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. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.3.4 Leki biologiczne

4.3.4.1 TNF inhibitor

4.3.4.1.1 Adalimumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku adalimumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 17 Tab. 12 podsumowano charakterystykę leku adalimumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Amgevita].

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – adalimumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 amp.-strzyk. 0,4 ml, kod EAN: 08715131019761 Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml, kod EAN: 08715131019808
Kod ATC	L04AB04
Substancja czynna	Adalimumab
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w: leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

	AMGEVITA stosowana z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz poprawia kondycję fizyczną. <u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u> <i>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</i> AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii. Adalimumab nie był badany u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. <i>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych</i> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, lub gdy nie było ono tolerowane. <u>Osiowa spondyloartropatia</u> <i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</i> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca. <u>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych</u> <u>charakterystycznych dla ZZSK</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi cechami zapalenia w obrazie rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują. <u>Łuszczykowe zapalenie stawów</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. AMGEVITA zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz poprawia kondycję fizyczną. <u>Łuszczyca</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyki zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kwalifikowani do leczenia systemowego. <i>Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży</i> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyki zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.
--	--

	<u>Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię podstawową, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący, albo u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), albo wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. <u>Zapalenie błony naczyniowej oka</u> AMGEVITA jest wskazana w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej oka u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami oraz u pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest dla pacjenta niewłaściwe.
Dawkowanie	<u>Łuszczyca</u> Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

	Po upływie 16 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg co tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu częstości dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu AMGEVITA raz w tygodniu (patrz punkt 5.1). Jeśli zwiększając częstość dawkowania osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.
Droga podania	Podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: ChPL Amgevita

4.3.4.1.1 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

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

AMGEVITA stosowana z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz poprawia kondycję fizyczną.

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młdzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii. Adalimumab nie był badany u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

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

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

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

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

AMGEVITA jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. AMGEVITA zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz poprawia kondycję fizyczną.

Łuszczyca

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

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

AMGEVITA jest wskazana w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię podstawową, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący, albo u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

AMGEVITA jest wskazana w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), albo wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

4.3.4.1.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem AMGEVITA powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt AMGEVITA jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą. Pacjenci leczeni produktem AMGEVITA powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach.

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

W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Łuszczycza

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg co tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu częstości dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu AMGEVITA raz w tygodniu. Jeśli zwiększając częstość dawkowania osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.

Sposób podawania

Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Dla pacjentów, którym podaje się pełną dawkę wynoszącą 20 mg lub 40 mg, produkt jest dostępny w 40 mg wstrzykiwaczu oraz 20 mg i 40 mg ampułko-strzykawce.

4.3.4.1.1.3 Mechanizm działania

4.3.4.1.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

4.3.4.1.1.5 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż dawka zalecana.

4.3.4.1.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnowych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem

stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak AMGEVITA, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznicę, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę), reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: 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 $< 1/1\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości

występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

Tab. 18. Działania niepożądane.

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium</i> complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i	Często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	białaczka ¹
	Częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość, alergię (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	sarkoidoza ¹ , zapalenie naczyń
	Rzadko	anafilaksja ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	Często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	bóle głowy
	Często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹
Zaburzenia oka	Często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	tachykardia
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Niezbyt często	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	astma, duszność, kaszel
	Niezbyt często	zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹
	Rzadko	zwłóknienie płuc ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	perforacja jelita ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹
	Częstość nieznana	niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd
	Niezbyt często	poty nocne, blizna
	Rzadko	rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczynioruchowy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹
	Częstość nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	zespół toczniopodobny ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz
	Niezbyt często	oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹
	Niezbyt często	zapalenie
Badania diagnostyczne	Często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	zaburzenia gojenia

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

1. w tym dane z doniesień spontanicznych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

4.3.4.1.1.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.4.1.2 Etanercept

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku etanercept. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 Tab. 12 podsumowano charakterystykę leku etanercept, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Enbrel].

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – etanercept.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 05909990777938 Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, EAN: 05909990880881
Kod ATC	L04AB01
Substancja czynna	etanercept
Wskazanie	Reumatoidalne zapalenie stawów Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie. Łuszczykowe zapalenie stawów Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby. Osiowa spondyloartropatia

	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną. Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Łuszczyca zwykła (plackowata) Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA). Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.
Dawkowanie	Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> - TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z tłuszczowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach tłuszczowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W tłuszczu zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych tłuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.
--	--

Źródło: ChPL Enbrel

4.3.4.1.2.1 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży

w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną. Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.3.4.1.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów,

zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Łuszczycyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 - 64 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu. Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczycyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.

4.3.4.1.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor* - TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75 kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

4.3.4.1.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.3.4.1.2.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

4.3.4.1.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka. Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak). Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 20. Działania niepożądane zgłaszane w związku z etanerceptem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skóra)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe, Legionella)*		reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry*	czerniak		rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytózą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń (w tym ANCA)	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skóromięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			zespoły demielinizacyjne OUN, zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia, polineuropatie demielinizacyjne, zespół Guillaina-Barrégo, drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbędnie często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia żołądka i jelit			nieswoiste zapalenie jelit			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	autoimmunologiczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczyń i naczyń, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa), zapalenie naczyń skóry, pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	martwica toksyczna naskórki	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

W grupie 2711 pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry. W

grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka. Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy. Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po 17 wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą.

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na

rozwój chorób autoimmunologicznych. Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autooprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórno. Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem.

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm³). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym.

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie

etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.3.4.1.2.7 Kompetencje personelu

Ostonka igły ampułkostrzykawki we wkładzie do dozownika zawiera lateks (suchą gumę naturalną). Jeśli produkt Enbrel będzie podawany przez osoby albo osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, przed jego zastosowaniem należy skontaktować się z lekarzem lub osobą należącą do fachowego personelu medycznego.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.4.1.3 Infliksymab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku infliksymab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę leku infliksymab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Remsima].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – infliksymab.

Nazwa handlowa, forma i dawka – opakowanie – kod EAN	Remsima, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 2 wstrzyk. 1 ml, kod EAN: 05996537011259
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	Infliksymab
Wskazanie	Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

	Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u: • dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs- disease-modifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem; • dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów. <u>Choroba Crohna u dorosłych</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w: • leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; • leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w: • leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. • leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. <u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. <u>Łuszczykowe zapalenie stawów</u>
--	--

	Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać: • w skojarzeniu z metotreksatem, • lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych. <u>Łuszczyca</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu schorzeń, w przypadku których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Remsima. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta. Instrukcja użycia podana jest w ulotce dla pacjenta. Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego Remsima pacjenci mogą wykonywać samodzielnie po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli ich lekarz uzna, że będzie to stosowne w ich przypadku, i w razie konieczności pod dalszą obserwacją medyczną. Należy ocenić, czy pacjent jest w stanie stosować podskórnie produkt w domu, i doradzić pacjentom, aby przed przyjęciem kolejnej dawki informowali swoich lekarzy o wystąpieniu jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy poważnych reakcji alergicznych, powinni oni natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane. Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się przepisany mu produkt leczniczy w prawidłowej postaci (dożylny lub podskórny). Produkt leczniczy podskórny Remsima nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia. <u>Dawkowanie</u> <i>Dorośli (≥18 lat)</i> Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

	Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie należy rozpocząć od dawek nasycających infliksymabu, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylne dawki nasycające infliksymabu, dwie infuzje infliksymabu w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. Zalecana dawka podtrzymująca podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Produkt leczniczy Remsima musi być podawany równocześnie z metotreksatem. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności terapii podskórnej produktem leczniczym Remsima u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest danych na ten temat. Produkt leczniczy Remsima zaleca się w związku z tym stosować podskórnie tylko u osób dorosłych.
Droga podania	Podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Źródło: ChPL Remsima

4.3.4.1.3.1 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs- disease-modifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem;
- dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna u dorosłych

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;
- leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.

Produkt leczniczy Remsima należy podawać:

- w skojarzeniu z metotreksatem,
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczykowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

Łuszczyca

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

4.3.4.1.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu schorzeń, w przypadku których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Remsima. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta. Instrukcja użycia podana jest w ulotce dla pacjenta.

Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego Remsima pacjenci mogą wykonywać samodzielnie po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli ich lekarz uzna, że będzie to stosowne w ich przypadku, i w razie konieczności pod dalszą obserwacją medyczną. Należy ocenić, czy pacjent jest w stanie stosować podskórnie produkt w domu, i doradzić pacjentom, aby przed przyjęciem kolejnej dawki informowali swoich lekarzy o wystąpieniu jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy poważnych reakcji alergicznych, powinni oni natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się przepisany mu produkt leczniczy w prawidłowej postaci (dożylny lub podskórny). Produkt leczniczy podskórny Remsima nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia.

Dawkowanie

Dorośli (≥18 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie należy rozpocząć od dawek nasycających infliksymabu, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylne dawki nasycające infliksymabu, dwie infuzje infliksymabu w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. Zalecana dawka podtrzymująca podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Produkt leczniczy Remsima musi być podawany równocześnie z metotreksatem.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna

Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylnej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po dawkach nasycających infliksymabu podawanego dożylnie, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

Ograniczone dane dotyczące pacjentów, u których początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące infliksymabem, ale odpowiedź ta ustąpiła, wskazują, że u niektórych pacjentów odpowiedź można uzyskać ponownie po zwiększeniu dawki. U pacjentów, u których po dostosowaniu dawki nie stwierdza się korzyści terapeutycznych, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylnej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po dawkach

nasycających infliksymabu podawanego dożylnie, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 14 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

Ograniczone dane dotyczące pacjentów, u których początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące infliksymabem, ale odpowiedź ta ustąpiła, wskazują, że u niektórych pacjentów odpowiedź można uzyskać ponownie po zwiększeniu dawki. U pacjentów, u których po dostosowaniu dawki nie stwierdza się korzyści terapeutycznych, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Leśniowskiego-Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylnej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie zareaguje w ciągu 6 tygodni (tj. po 2 infuzjach dożylnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 2 infuzji dożylnych i 5 iniekcji podskórnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.

Ponowne podanie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Doświadczenia dotyczące podawanego dożylnie infliksymabu wskazują, że jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniego podania. W badaniach klinicznych dotyczących podawanego dożylnie infliksymabu reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Z doświadczeń dotyczących infliksymabu podawanego dożylnie wynika, że nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności jego ponownego podawania w innych odstępach czasowych niż co 8 tygodni.

Ponowne podanie w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Z doświadczeń dotyczących infliksymabu podawanego dożylnie wynika, że nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności jego ponownego podawania w innych odstępach czasowych niż co 6 do 8 tygodni.

Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów

Z doświadczeń dotyczących infliksymabu podawanego dożylnie wynika, że nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności jego ponownego podawania w innych odstępach czasowych niż co 8 tygodni.

Ponowne podanie w łuszczycy

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki dożylnej infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie częstości występowania łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do początkowego kursu leczenia indukcyjnego.

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia dożylnym infliksymabem po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazuje na większą częstość występowania reakcji na wlew, w tym poważnych, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego infliksymabem dożylnym.

Ponowne podanie w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby jego wznowienia nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego infliksymabem dożylnym (patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji należy wznowić stosowanie infliksymabu w postaci jednej dawki infliksymabu podawanego dożylnie, a następnie dawek podtrzymujących infliksymabu podawanych podskórnie, cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki infliksymabu drogą dożylną, zgodnie z zaleceniami opisanymi powyżej.

Zmiana na postać podskórną produktu Remsima i zmiana z postaci podskórnej produktu Remsima w różnych wskazaniach

Po przejściu z dożylnej terapii podtrzymującej infliksymabem na podskórną postać produktu leczniczego Remsima, podskórną postać produktu leczniczego można podać w terminie kolejnego planowanego podania infliksymabu w infuzji dożylnej.

Nie ma wystarczających informacji dotyczących przechodzenia na podskórną postać produktu leczniczego Remsima u pacjentów, którzy otrzymywali co 8 tygodni infuzje dożylne infliksymabu w dawkach wyższych niż 3 mg/kg w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub 5 mg/kg w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna co 8 tygodni.

Brak informacji dotyczących przechodzenia pacjentów z podskórnej postaci produktu leczniczego na dożylną postać produktu leczniczego Remsima.

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli pacjenci pominą wstrzyknięcie podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima, należy ich poinstruować, aby natychmiast przyjęli pominiętą dawkę, jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętej dawki nie upłynęło więcej niż 7 dni, po czym kontynuowali swój oryginalny harmonogram przyjmowania leku. Jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętej dawki upłynęło 8 lub więcej dni, pacjentów należy poinstruować, aby opuścili pominiętą dawkę, poczekali do czasu przyjęcia następnej planowej dawki, po czym kontynuowali swój oryginalny harmonogram przyjmowania leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego infliksymabu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania dożylnej postaci produktu leczniczego infliksymabu nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta i oczekuje się tego samego w przypadku podskórnej postaci produktu leczniczego. Nie ma konieczności dostosowania dawki. W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano infliksymabu w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności terapii podskórnej produktem leczniczym Remsima u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest danych na ten temat. Produkt leczniczy Remsima zaleca się w związku z tym stosować podskórnie tylko u osób dorosłych.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań Remsima 120 mg w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napętnionym podaje się wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia. Pełne instrukcje użycia podano w ulotce dla pacjenta. W przypadku pierwszych dwóch dożylnych infuzji pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości. Po pierwszym podskórnym wstrzyknięciu lekarz powinien dopilnować, aby pacjenci byli odpowiednio obserwowani pod kątem występowania wszelkich reakcji układowych na wstrzyknięcie oraz lokalnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

4.3.4.1.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), kod ATC: L04AB02.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

4.3.4.1.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

4.3.4.1.3.5 Przedawkowanie

Podanie dożylne pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksyczności i nie powodowało ich wielokrotne podawanie podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima w dawkach do 240 mg. Nie ma specjalnego leczenia przedawkowania

produktu leczniczego Remsima. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i w miarę potrzeby stosować środki pomocnicze.

4.3.4.1.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących infliksymabu najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, sarkoidoza/ reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima od pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (określony u 168 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórnie i 175 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie), aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (określony u 59 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórnie i u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie) i aktywnym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (określony u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórnie i 40 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie) u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa dożylnej postaci produktu leczniczego.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W Tabeli przedstawione są działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 22. Działania niepożądane podawanego infliksymabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Układ/narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes, COVID-19*).
	Często	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
	Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
	Częstość nieznana	Zakażenie z przetłamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy.
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
	Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
	Rzadko	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa płamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna płamica małopłytkowa.
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.

Układ/narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Dyslipidemia.
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, bezsenność.
	Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
	Rzadko	Apatia.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy.
	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
	Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia.
	Rzadko	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
	Częstość nieznana	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją.
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek.
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
	Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka.
	Częstość nieznana	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji.
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatania serca.
	Niezbyt często	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
	Rzadko	Sinica, wysięk osierdziowy.
	Częstość nieznana	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.

Układ/narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwaki.
	Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
	Często	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
	Niezbyt często	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
	Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności.
	Często	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
	Niezbyt często	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
	Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka.
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczyca krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.

Układ/narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa (ang. linear IgA bullous dermatosis, LABD), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), reakcje liszajowate.
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zakażenie układu moczowego.
	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zapalenie pochwy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje związane z infuzją, ból.
	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
	Niezbyt często	Zaburzenia procesów gojenia.
	Rzadko	Zmiany ziarniniakowe.
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Dodatknie autoprzeciwciała, przyrost masy ciała ¹ .
	Rzadko	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

*Podczas stosowania produktu Remsima podawanego podskórnym zgłaszano przypadki zakażenia COVID-19.

** w tym gruźlica bydłęca (rozsiarne zakażenie BCG)

1 Dla badań klinicznych z udziałem osób dorosłych prowadzonych dla wszystkich wskazań w 12. miesiącu kontrolowanego okresu badania mediana przyrostu masy ciała wyniosła 3,50 kg w przypadku uczestników leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo. Mediana przyrostu masy ciała w przypadku wskazań związanych z chorobą zapalną jelit wyniosła 4,14 kg w przypadku osób leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo, natomiast w przypadku wskazań reumatologicznych było to 3,40 kg dla osób leczonych infliksymabem i 3,00 kg dla osób przyjmujących placebo.

4.3.4.1.3.7 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.4.1.4 Certolizumab pegol

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku certolizumab pegol. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 23 Tab. 12 podsumowano charakterystykę leku certolizumab pegol, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cimzia].

Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – certolizumab pegol.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 szt., EAN: 05909990777938
Kod ATC	L04AB05
Substancja czynna	certolizumab pegol
Wskazanie	Reumatoidalne zapalenie stawów Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany: • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. • W leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh. Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów ocenianego radiograficznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. Osiowa spondyloartropatia Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje: • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) (znane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia) • Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. • Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (znaną również jako nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia)

	Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Łuszczycyca plackowata Produkt Cimzia jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg co 2 tygodnie. u pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi. Dostępne dane dotyczące dorosłych z łuszczycą plackowatą wskazują, że odpowiedź kliniczna występuje zwykle w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Niektórzy pacjenci uzyskujący wstępnie częściową odpowiedź na leczenie mogą uzyskać dalszą poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 16 tygodni.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNFα (IC₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNFα w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniaomięsa mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFβ). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNFα w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNFα i IL1β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofili.

4.3.4.1.4.1 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh.

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów ocenianego radiograficznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) (znane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia)

Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

- Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (znaną również jako nieradiograficzna osiowa spondyloartropatia)

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh

jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Łuszczyca plackowata

Produkt Cimzia jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.

4.3.4.1.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.

Dawka nasycająca

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.

Dawka podtrzymująca

Łuszczyca plackowata

Po dawce początkowej, dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg co 2 tygodnie u pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi. Dostępne dane dotyczące dorosłych z łuszczycą plackowatą wskazują, że odpowiedź kliniczna występuje zwykle w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Niektórzy pacjenci uzyskujący wstępnie częściową odpowiedź na leczenie mogą uzyskać dalszą poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 16 tygodni.

Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominęli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku. Z

aburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.

4.3.4.1.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), kod ATC: L04AB05

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komiesaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilów.

4.3.4.1.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).

4.3.4.1.4.5Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

4.3.4.1.4.6Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt Cimzia badano u 1112 pacjentów z łuszczycą w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez maksymalnie 3 lata. W programie fazy III, po okresie początkowym i okresie leczenia podtrzymującego, następował 96-tygodniowy okres leczenia prowadzonego metodą otwartej próby. Profil długoterminowego bezpieczeństwa produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie był zasadniczo taki sam, jak podczas stosowania w dawce 200 mg co 2 tygodnie i był zgodny z wcześniejszymi doświadczeniami dotyczącymi stosowania produktu Cimzia. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną do tygodnia 16. odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił 3,5% podczas stosowania produktu Cimzia i 3,7% podczas podawania placebo. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wynosił 1,5% u pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi do tygodnia 16. były działania należące do grup: „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” według klasyfikacji układów i narządów, zgłoszone przez 6,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia oraz przez 7% pacjentów otrzymujących placebo; „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” zgłoszone przez 4,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,3% pacjentów otrzymujących placebo oraz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” zgłoszone przez 3,5% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Wykaz działań niepożądanych

W tabeli zamieszczonej poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których związek ze stosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania oraz według klasyfikacji układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 24. Działania niepożądane zgłaszane w związku z certolizumabem pegol.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszzowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merkela*, mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łąknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca

	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona**, rumień wielopostaciowy**, reakcje liszajowate
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia
---	----------------	---------------------------------------

*Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

** Zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Częstość występowania nowych przypadków zakażeń podczas badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących łuszczycy wynosiła 1,37 na pacjentorok w grupie wszystkich pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,59 na pacjentorok w grupie placebo. Były to głównie zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki). W grupie pacjentów leczonych produktem Cimzia częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,02 na pacjentorok. W grupie placebo nie odnotowano przypadków ciężkich zakażeń. Nie ma danych wskazujących na wzrost ryzyka zakażeń w czasie kontynuowania terapii.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia w łuszczycy, w ramach których leczono łącznie 1112 pacjentów, co stanowi 2300 pacjentolat ekspozycji, 16 obserwowano 11 przypadków nowotworów złośliwych (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak), w tym 1 przypadek chłoniaka.

Autoimmunizacja

Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

4.3.4.1.4.7 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane.

4.3.4.2 IL-23 inhibitor

4.3.4.2.1Guselkumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku guselkumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 25Tab. 12 podsumowano charakterystykę leku guselkumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Tremfya].

Tab. 25. Charakterystyka komparatorów – guselkumabum.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 szt., EAN: 05413868113006 Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 szt., EAN: 05413868116687
Kod ATC	L04AC16
Substancja czynna	guselkumab
Wskazanie	Łuszczyca plackowata Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyki plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi. Choroba Crohna Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygeny. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych. U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach in vitro, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23. Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach in vitro, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.
--	---

Źródło: ChPL Tremfya

4.3.4.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

Łuszczycyca plackowata

Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź,

utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

4.3.4.2.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni (q8w). Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dane u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylną część ramienia. Produktu leczniczego Tremfya nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała, gruba lub łuszcząca się. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczyką. Za zgodą lekarza, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya”, dołączonej do opakowania.

4.3.4.2.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Guselkumab IgG1 λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygeny. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych. U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach in vitro, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23. Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach in vitro, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

4.3.4.2.1.4 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica)

4.3.4.2.1.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

4.3.4.2.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów). Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą,

łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: 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). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tab. 26. Działania niepożądane zgłaszane w związku z guselkumabu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
		Zakażenie grzybicze skóry
		Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
		Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofilów

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (ALAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach

leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła $\leq 3 \times$ GGN. W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

Immunogenność

Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

4.3.4.2.1.7 Kompetencje personelu

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.4.2.2 Tyldrakizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku tyldrakizumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 12 Tab. 27 podsumowano charakterystykę leku tyldrakizumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Ilumetri].

Tab. 27. Charakterystyka komparatorów – tyldrakizumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ilumetri 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 szt., EAN: 08430308131700
Kod ATC	L04AC17
Substancja czynna	tyldrakizumab
Wskazanie	Produkt leczniczy Ilumetri jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tyldrakizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k wiążącym się specyficznie z podjednostką białkową p19 cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania z IL-12 i hamującym jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23 jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Tyldrakizumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin.

Źródło: ChPL Ilumetri

4.3.4.2.2.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Ilumetri jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.

4.3.4.2.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.

Zalecana dawka produktu leczniczego to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. Według uznania lekarza u pacjentów z wysokim obciążeniem chorobą lub masą ciała powyżej 90 kg zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność. W przypadku pacjentów niewykazujących żadnej odpowiedzi po 28

tygodniach stosowania produktu leczniczego należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkową odpowiedź częściową można uzyskać poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 28 tygodni.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać jak najszybciej. Następnie należy kontynuować dawkowanie w zwykłym zaplanowanym terminie.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Ilumetri w tych grupach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilumetri u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać. Produktu leczniczego Ilumetri nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra pokryta jest zmianami spowodowanymi łuszczycą plackowatą, lub jest delikatna, zasiniona, zaczerwieniona, twarda, zgrubiała lub łuskowata. Strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy wstrząsać. Każda strzykawka i wstrzykiwacz przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia. Jeżeli lekarz uzna, że jest to właściwe - pacjenci - po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych, mogą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilumetri. Lekarz jednak powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjentów. Pacjentów należy poinstruować, aby wstrzykiwali całą zawartość tylodrakizumabu zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładna instrukcja podania produktu leczniczego znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3.4.2.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC17

Tyldrakizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k wiążącym się specyficznie z podjednostką białkową p19 cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania z IL-12 i hamującym jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23 jest naturalnie występującą

cytokiną uczestniczącą w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Tyldrakizumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin.

4.3.4.2.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica

4.3.4.2.2.5 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych bezpiecznie podawano produkt leczniczy dożylnie w dawkach sięgających do 10 mg/kg. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych oraz niezwłoczne wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

4.3.4.2.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (12,6 %), bóle głowy (4,0 %), biegunka (1,6%), zapalenie żołądka i jelit (1,5 %), ból pleców (1,5%), nudności (1,3 %) i ból w miejscu wstrzyknięcia (1,3 %).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1. wymieniono działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania zdefiniowaną 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). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tab. 28. Działania niepożądane zgłaszane w związku z tyldrakizumabem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Biegunka	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból pleców	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często

*W tym zapalenie nosogardzieli.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Profil bezpieczeństwa tyldrakizumabu obserwowany podczas fazy długoterminowej kontynuacji badań reSURFACE 1 i reSURFACE 2 był zgodny z profilem bezpieczeństwa w tych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

4.3.4.2.2.7 Kompetencje personelu

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.4.2.3 Ryzankizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku ryzankizumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 12 Tab. 29 podsumowano charakterystykę leku ryzankizumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Skyrizi].

Tab. 29. Charakterystyka komparatorów – ryzankizumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 szt., EAN: 08054083023021
Kod ATC	L04AC18
Substancja czynna	ryzankizumab
Wskazanie	Łuszczycza plackowata Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt leczniczy Skyrizi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym lub w ampułkostrzykawce).
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.
--	--

Źródło: ChPL Skyrizi

4.3.4.2.3.1 Zarejestrowane wskazania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Skyrizi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.

4.3.4.2.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi.

Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułkostrzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napętnionym lub w ampułkostrzykawce). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczyką plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę ryzankizumabu. Ogólnie, nie oczekuje się, aby te zaburzenia miały istotny wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ryzankizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do mniej niż 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie jest właściwe stosowanie ryzankizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub łuszczycowego zapalenia stawów u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Pacjenci z nadwagą

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Skyrizi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Wstrzyknięcie musi być podane w udo lub brzuch. Pacjenci nie powinni wykonywać wstrzyknięć w okolicach, gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie lub zmiany łuszczycowe. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi. Należy poinformować pacjentów o konieczności zapoznania się z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania przed podaniem produktu. Wstrzyknięcia produktu leczniczego Skyrizi w górną zewnętrzną powierzchnię ramienia może wykonywać wyłącznie personel medyczny lub opiekun pacjenta.

4.3.4.2.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC18

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

4.3.4.2.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica

4.3.4.2.3.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, aby stwierdzić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia objawowego.

4.3.4.2.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (13,0% w łuszczycy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych ryzankizumabu ustalono na podstawie danych z badań klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: 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). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tab. 30. Działania niepożądane zgłaszane w związku z tylodrakizumabem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często
	Grzybica dermatofitowa ^b	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^c	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd Wysypka Wyprysk	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia ^d Odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^e	Często

^aW tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy

^bW tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry

^cW tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

^dW tym: uczucie zmęczenia, astenia

^eW tym: zasinienie, rumień, krwiak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 43,0 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, włączając długotrwałe narażenie na ryzankizumab. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 2,6 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Immunogenność

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych pacjentów. U pacjentów narażonych na długotrwałe leczenie ryzankizumabem w badaniu przedłużonym profil immunogenności obserwowany w maksymalnym okresie 204 tygodni leczenia był spójny w porównaniu z pierwszymi 52 tygodniami leczenia. U większości pacjentów z łuszczycą obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania. U nielicznych pacjentów (w przybliżeniu 1%: 7/1000 w 16. tygodniu i 6/598 w 52. tygodniu) z wysokimi mianami przeciwciał (> 128) odpowiedź kliniczna była zmniejszona. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia jest liczbowo większa w grupach z przeciwciałami przeciw lekowi w porównaniu do grup bez przeciwciał przeciw lekowi w krótkim okresie (16 tygodni: 2,7% vs 1,3%) i dłuższym okresie leczenia (52 tygodnie: 5,0% vs 3,3%). Odczyny w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żaden odczyn nie był ciężki i żaden nie prowadził do zaprzestania stosowania ryzankizumabu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

4.3.4.2.3.7Kompetencje personelu

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi.

Wstrzyknięcia produktu leczniczego Skyrizi w górną zewnętrzną powierzchnię ramienia może wykonywać wyłącznie personel medyczny lub opiekun pacjenta.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.4.3 IL-17 inhibitor

4.3.4.3.1 Sekukinumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku sekukinumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 31 podsumowano charakterystykę leku sekukinumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cosentyx].

Tab. 31. Charakterystyka komparatorów – sekukinumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 wstrz., kod EAN: 05909991203832 Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 07613421040130 Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 75 mg, 1 amp.-strz. 0,5 ml, kod EAN: 07613421049416
Kod ATC	
Substancja czynna	Sekukinumab
Wskazanie	<u>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego. <u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</u> Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. <u>Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MLZS)</u> Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Dawkowanie	<u>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (młodzież i dzieci w wieku od 6 lat)</u> Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym; początkowo produkt leczniczy Cosentyx jest podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego dawki 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. <u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</u> Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnowych (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Cosentyx może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych. We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą oraz schorzeniami z grupy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) takimi jak ERA i MŁZS w wieku poniżej 6 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w innych wskazaniach u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby</i> Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.
Droga podania	Podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	

Źródło: ChPL Cosentyx

4.3.4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

4.3.4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (młodzież i dzieci w wieku od 6 lat)

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym; początkowo produkt leczniczy Cosentyx jest podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego dawki 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Tab. 32. Dawka zalecana u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą.

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<25 kg	75 mg
25 do <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*może być zwiększona do 300 mg)

*Niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z przyjmowania większej dawki.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego.

Tab. 33. Dawka zalecana w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Cosentyx może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą oraz schorzeniami z grupy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) takimi jak ERA i MŁZS w wieku poniżej 6 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w innych wskazaniach u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Strzykawki nie należy wstrząsać.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3.4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10.

Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża

miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy płackowatej.

4.3.4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.4.3.1.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

4.3.4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (17,7%) (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono 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 $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczycy płackowatej, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Tab. 34. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych¹⁾ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	Często	Opryszczka jamy ustnej
		Grzybica stóp
	Niezbýt często	Kandydoza jamy ustnej
		Zapalenie ucha zewnętrznego
		Zakażenia dolnych dróg oddechowych
	Nieznana	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przetyku)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbýt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbýt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
		Nudności
	Niezbýt często	Nieswoiste zapalenia jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbýt często	Pokrzywka
		Wyprysk dyshydrotyczny
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry ²⁾
		Zapalenie naczyń z nadwrażliwości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie

1) Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA, AS i nr-axSpA, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycą plackowatą) lub 16 tygodni (PsA, AS i nr-axSpA)

2) Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą

4.3.4.3.1.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.4.3.2 Iksekizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku iksekizumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 35 podsumowano charakterystykę leku iksekizumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Taltz].

Tab. 35. Charakterystyka komparatorów – iksekizumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05909991282950
Kod ATC	L04AC13
Substancja czynna	Iksekizumab
Wskazanie	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu łuszczycy. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni. <i>Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i> Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona. <u>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</u> Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie produktu leczniczego Taltz u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.
Droga podania	Podskórne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobulinyG (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.
--	---

Źródło: ChPL Taltz

4.3.4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.

4.3.4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego Taltz u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką.

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania.

4.3.4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC13.

Mechanizm działania

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobulinyG (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.

W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

4.3.4.3.2.4 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Znaczące klinicznie aktywne infekcje.

4.3.4.3.2.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano podskórnie dawki dochodzące do 180 mg i nie odnotowano objawów toksyczności wymagających zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przedawkowania po jednorazowym podaniu podskórnym dawek dochodzących do 240 mg bez żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W razie przedawkowania zaleca się obserwację pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

4.3.4.3.2.6 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań produktu należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje górnych dróg oddechowych (najczęściej nieżyt błony śluzowej nosa i gardła).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Niepożądane działania leku odnotowane w badaniach klinicznych wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej niepożądane działania sklasyfikowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego niepożądanego działania określono zgodnie z następującą zasadą: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej prowadzonych w ramach klinicznego programu rozwojowego produktem Taltz leczonych było ogółem 4204 pacjentów. W tej grupie pacjentów z łuszczycą 2190 osób przyjmowało produkt leczniczy Taltz co najmniej przez jeden rok, co stanowi 3531 pacjento-lat ekspozycji.

Zestawiono trzy badania fazy III z grupą kontrolną placebo dotyczące leczenia łuszczycy plackowatej, aby przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz w porównaniu z placebo w okresie maksymalnie 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Ocenę przeprowadzono ogółem u 3119 pacjentów (1161 pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg co 4 tygodnie (1x4tyg.), 1167 pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg co 2 tygodnie (1x2tyg.) i 791 pacjentów przyjmujących placebo).

Tab. 36. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych^a.

Klasyfikacja układów i narządów		Taltz		Placebo
		Co 4 tygodnie (N = 1161) n (%)	Co 2 tygodnie (N = 1167) n (%)	(N = 791) n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Bardzo często	Infekcja górnych dróg oddechowych ^b	155 (13,4)	163 (14,0)	101 (12,8)
Często	Zakażenie grzybicze	10 (0,9)	17 (1,5)	1 (0,1)
Niezbyt często	Grypa	10 (0,9)	8 (0,7)	0

Klasyfikacja układów i narządów		Taltz		Placebo
		Co 4 tygodnie (N = 1161) n (%)	Co 2 tygodnie (N = 1167) n (%)	(N = 791) n (%)
	Nieżyt nosa	10 (0,9)	9 (0,8)	0
	Kandydoza jamy ustnej ^c	2 (0,2)	9 (0,8)	0
	Zapalenie spojówek	1 (0,1)	8 (0,7)	3 (0,4)
	Zapalenie tkanki łącznej ^d	10 (0,9)	9 (0,8)	2 (0,3)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niezbýt często	Neutropenia ^f	3 (0,3)	6 (0,5)	1 (0,1)
	Małopłytkowość ^f	2 (0,2)	2 (0,2)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Często	Ból jamy ustnej i gardła	20 (1,7)	16 (1,4)	4 (0,5)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Często	Nudności	15 (1,3)	23 (2,0)	5 (0,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Niezbýt często	Pokrzywka	6 (0,5)	10 (0,9)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Bardzo często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^e	150 (12,9)	196 (16,8)	26 (3,3)

a Badania kliniczne (fazy III) z grupą kontrolną placebo prowadzone z udziałem pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo maksymalnie przez 12 tygodni

b Do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się nieżyt błony śluzowej nosa i gardła oraz infekcję górnych dróg oddechowych
c Kandydozę jamy ustnej zdefiniowano jako zdarzenia, w przypadku których określenia preferowane to „kandydoza jamy ustnej” i „zakażenie grzybicze jamy ustnej”

d Zapalenie tkanki łącznej oznacza zapalenie tkanki łącznej wywołane przez gronkowca i zapalenie tkanki łącznej ucha zewnętrznego oraz różę

e Odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała < 60 kg niż u osób o masie ciała ≥ 60 kg (25 % w porównaniu z 14 % w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2tyg. i 1x4tyg. uwzględnionych łącznie)

f Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych

4.3.4.3.2.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

4.3.4.3.3 Bimekizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku bimekizumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Lekczniczego. W Tab. 12Tab. 37 podsumowano charakterystykę leku bimekizumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Bimzelx].

Tab. 37. Charakterystyka komparatorów – bimekizumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 szt., EAN: 05413787222452 Bimzelx 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 szt., EAN: 05413787220618
Kod ATC	L04AC21
Substancja czynna	bimekizumab
Wskazanie	Łuszczycyca plackowata Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt leczniczy Bimzelx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD). Spondyloartropatia osiowa <i>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)</i> Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). <i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)</i> Produkt Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej. Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, ang. hidradenitis suppurativa)

	Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądziku odwróconego) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe HS.
Dawkowanie	Zalecana dawka do stosowania u pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 320 mg (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg lub jednego wstrzyknięcia podskórnego 320 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej i ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych. IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergizm z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17F jest produkowana w znacznej ilości przez komórki odporności wrodzonej. Produkcja ta może być niezależna od IL-23. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. W modelach in vitro wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

Źródło: ChPL Bimzelx

4.3.4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Łuszczycyca plackowata

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Bimzelx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD).

Spondyloartropatia osiowa

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)

Produkt Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, ang. hidradenitis suppurativa)

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądziku odwróconego) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe HS.

4.3.4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Bimzelx jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, zgodnie ze wskazaniami dla produktu Bimzelx.

Zalecana dawka do stosowania u pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 320 mg (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg lub jednego wstrzyknięcia podskórnego 320 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z nadwagą i z łuszczycą plackowatą

W przypadku niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą (w tym z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego) i o masie ciała ≥ 120 kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano stosowania bimekizumabu w tych populacjach pacjentów. Na podstawie farmakokinetyki uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bimekizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka 320 mg może być podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg lub jednego wstrzyknięcia podskórnego 320 mg. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to uda, brzuch i ramiona. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w obrębie blaszek tłuszczowych ani w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona albo stwardniała. Wstrzyknięcie w górną część ramienia może wykonać tylko pracownik służby zdrowia lub opiekun. Nie wolno wstrząsać ampułko-strzykawek ani wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych i w razie konieczności pod kontrolą medyczną pacjenci mogą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Bimzelx przy użyciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lekarz uzna to za odpowiednie. Należy poinstruować pacjentów, aby wstrzykiwali pełną objętość produktu leczniczego Bimzelx zgodnie z instrukcją stosowania zamieszczoną w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3.4.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC21

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej i ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych. IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergię z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17F jest produkowana w znacznej ilości przez komórki odporności wrodzonej. Produkcja ta może być niezależna od IL-23. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z

łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. W modelach in vitro wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

4.3.4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica

4.3.4.3.3.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano pojedyncze dawki 640 mg dożylnie albo 640 mg podskórnym, a następnie 320 mg podskórnym co dwa tygodnie do łącznej liczby pięciu dawek bez występowania działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.

4.3.4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (14,5%, 14,6%, 16,3%, 8,8% - odpowiednio w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii osiowej [axSpA] i ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych) oraz kandydoza jamy ustnej (7,3%, 2,3%, 3,7%, 5,6% - odpowiednio w PSO, PsA, axSpA i HS).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA według częstości występowania, 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą ślepej próby i otwartych badaniach klinicznych bimekizumabem leczono łącznie 5862 pacjentów z łuszczycą plackowatą (PSO, ang. plaque psoriasis), łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA, ang. psoriatic arthritis), spondyloartropatią osiową (ang. nr-axSpA i AS [nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej i spondyloartropatia osiowa]) oraz ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS, ang. hidradenitis suppurativa), stanowiących 11 468,6 pacjento-lat narażenia.

Spośród nich ponad 4660 pacjentów było leczonych bimekizumabem przez co najmniej rok. Generalnie, profil bezpieczeństwa bimekizumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Tab. 38. Działania niepożądane zgłaszane w związku z bimekizumabem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy (w tym kandydoza)	Często
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku), zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, trądzik	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a , zmęczenie	Często

^aW tym: rumień, reakcja, obrzęk, ból, opuchlizna, krwaki w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W okresie kontrolowanym placebo w ramach badań klinicznych III fazy dotyczących łuszczycy plackowatej zgłaszano zakażenia u 36,0% pacjentów leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 16 tygodni w porównaniu z 22,5% pacjentów przyjmujących placebo. Poważne zakażenia występowały u 0,3% pacjentów leczonych bimekizumabem i u 0% pacjentów przyjmujących placebo. Większość zakażeń stanowiły inne niż poważne zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej. U pacjentów leczonych bimekizumabem z wyższą częstością występowała kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła (odpowiednio 7,3% i 1,2% w porównaniu z 0% pacjentów przyjmujących placebo), co jest zgodne z mechanizmem działania bimekizumabu. Ponad 98% przypadków miało charakter inny niż poważny oraz nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagało przerwania leczenia. U pacjentów o masie ciała ≥ 70 kg). W trakcie badań III fazy dotyczących łuszczycy plackowatej, w całym okresie leczenia, zgłaszano zakażenia u 63,2% pacjentów leczonych bimekizumabem (120,4

na 100 pacjentolat). Poważne zakażenia zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych bimekizumabem (1,6 na 100 pacjentolat).

Neutropenia

W badaniach III fazy dotyczących stosowania bimekizumabu w łuszczycy plackowatej obserwowano neutropenię. W całym okresie leczenia w ramach badań III fazy neutropenię stopnia 3 lub 4 zaobserwowano u 1% pacjentów leczonych bimekizumabem. Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne ciężkie zakażenia.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

Immunogenność

Łuszczyca plackowata

U około 45% pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 56 tygodni według zalecanego schematu dawkowania (320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 16, a następnie 320 mg co osiem tygodni) doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych. U około 34% pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych (16% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem), występowały przeciwciała, które sklasyfikowano jako neutralizujące.

We wszystkich wskazaniach brak było klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź, związanego z pojawieniem się przeciwciał przeciwko bimekizumabowi, ani nie stwierdzono wyraźnego powiązania pomiędzy immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65lat)

Ekspozycja pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczona. Stosowanie bimekizumabu u pacjentów w podeszłym wieku może wiązać się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak kandydoza jamy ustnej, zapalenie skóry i wyprysk. W badaniach klinicznych III fazy nad łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 18,2% pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z 6,3 % pacjentów w wieku.

4.3.4.3.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Bimzelx jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, zgodnie ze wskazaniami dla produktu Bimzelx.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.4.4 IL-12/23 inhibitor - Ustekinumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku ustekinumab. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 39 podsumowano charakterystykę leku ustekinumab, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Uzpruvo].

Tab. 39. Charakterystyka komparatorów – ustekinumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Uzpruvo, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp-strz., kod EAN: 04011548045800 Uzpruvo, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp-strz., kod EAN: 04011548045817
Kod ATC	L04AC05
Substancja czynna	Ustekinumab
Wskazanie	<u>Łuszczyca plackowata</u> Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A). <u>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii. <u>Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis, PsA)</u> Produkt leczniczy Uzpruvo, w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca. <u>Choroba Crohna (ang. Crohn's Disease, CD)</u>

	Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNFα, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Uzpruvo jest dostępny wyłącznie w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce do podawania podskórnego, o mocy 45 mg i 90 mg. W przypadku podawania dożylnego, a także podskórnego w dawkach mniejszych niż 45 mg, należy stosować inne produkty zawierające ustekinumab.
Droga podania	Podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin - interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12RB1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12RB1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób. U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężenia stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

Źródło: ChPL Uzpruvo

4.3.4.4.1 Zarejestrowane wskazania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis, PsA*)

Produkt leczniczy Uzpruvo, w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.

Choroba Crohna (ang. *Crohn's Disease, CD*)

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF α , lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.

4.3.4.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, do leczenia których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Uzpruvo.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Uzpruvo jest dostępny wyłącznie w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce do podawania podskórnego, o mocy 45 mg i 90 mg. W przypadku podawania dożylnego, a także podskórnego w dawkach mniejszych niż 45 mg, należy stosować inne produkty zawierające ustekinumab.

Łuszczyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Uzpruvo jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii. Pacjenci z masą ciała > 100 kg Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa podawana podskórną wynosi 90 mg, następnie

dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów produkt leczniczy Uzpruvo podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Uzpruvo jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Alternatywnie można zastosować dawkę 90 mg u pacjentów z masą ciała > 100 kg. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia. Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Zaburzenia czynności nerek i wątroby Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Uzpruvo w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uzpruvo u dzieci z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat oraz u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych) Zalecana dawka produktu leczniczego Uzpruvo zależy od masy ciała, co przedstawiono poniżej. Produkt leczniczy Uzpruvo należy podawać w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni.

Tab. 40. Zalecana dawka produktu leczniczego Uzpruvo u dzieci i młodzieży z łuszczycą

Masa ciała w czasie podawania	Zalecana dawka
< 60 kg	-
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Nie istnieje dozownik produktu leczniczego Uzpruvo, umożliwiający dawkowanie na podstawie masy ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 60 kg. Produkt leczniczy Uzpruvo jest dostępny wyłącznie w postaci roztworu do wstrzykiwań o mocy 45 mg i 90 mg w ampułkostrzykawce. W związku z tym nie jest możliwe podanie produktu leczniczego Uzpruvo pacjentom, którzy wymagają dawki mniejszej niż pełna dawka 45 mg. Jeżeli wymagana jest inna dawka, należy zastosować alternatywny produkt zawierający ustekinumab o mocy 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolkach, umożliwiający dawkowanie zależne od masy ciała. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Choroba Crohna (CD)

Produkt leczniczy Uzpruvo jest dostępny wyłącznie w ampułkostrzykawkach do podawania podskórnego. Ponieważ leczenie CD należy rozpoczynać od wlewu dożylnego, jako pierwszą dawkę dożylną należy zastosować inny produkt zawierający ustekinumab (130 mg w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji). Pierwsze podskórne podanie produktu leczniczego Uzpruvo w dawce 90 mg należy wykonać w 8. tygodniu po podaniu dawki dożylnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od podania pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.

Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylnego podania dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

Podczas leczenia produktem leczniczym Uzpruvo można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Uzpruvo, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić, zgodnie ze standardami postępowania. W chorobie Crohna, w razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Uzpruvo 45 mg i 90 mg w ampułkostrzykawkach podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy Uzpruvo. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu leczniczego Uzpruvo, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta.

Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta. W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania.

4.3.4.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin - interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12RB1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12RB1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężenia stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

4.3.4.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.4.4.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

4.3.4.4.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowogardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6709 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 825 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych przez co najmniej 6 miesięcy lub 1 rok (odpowiednio u 4577 i 3253 pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) i przyjmujących lek przez co najmniej 4 lub 5 lat (odpowiednio 1482 i 838 pacjentów z łuszczycą).

Tabela poniżej przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tab. 41. Lista działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie
	Niezbyt często	jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka)
	Rzadko	ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, bóle głowy
	Niezbyt często	porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	ból jamy ustnej i gardła
	Niezbyt często	przekrwienie jamy nosowej
	Rzadko	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc
	Bardzo rzadko	organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	świąd
	Niezbyt często	łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością
	Bardzo rzadko	pemfigoid pęcherzowy, skórny toczень rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból pleców, ból mięśni, ból stawów
	Bardzo rzadko	zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	ból w miejscu wstrzyknięcia odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

* patrz punkt: Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

4.3.4.4.7 Kompetencje personelu

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 krajowego systemu zgłaszania.

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).

W randomizowanym badaniu klinicznym Effisayil 1 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii spesolimabem u chorych z zaostrzeniem uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- Wynik 0 w podskali krost GPPGA na koniec 1. tygodnia;
- Całkowity wynik GPPGA wynoszący 0 lub 1 pod koniec 1. tygodnia;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w kwestionariuszu FACIT-Fatigue;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane, w tym 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 [GRADE].

Tab. 42. Wagi punktów końcowych wg GRADE - leczenie zaostrzeń.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Wynik 0 w podskali krost GPPGA na koniec 1. tygodnia	Krytyczna	8
Całkowity wynik GPPGA wynoszący 0 lub 1 pod koniec 1. tygodnia	Krytyczna	7
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku w kwestionariuszu FACIT-Fatigue	Istotna	6
Jakiegolwiek zdarzenie niepożądane	Istotna	6
Jakiegolwiek poważne zdarzenie niepożądane	Krytyczna	8

GPPGA - *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*; FACIT - Wskaźnik funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

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 spesolimab lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie spesolimabu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku spesolimab (Spevigo®) stosowanego w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej u pacjentów w wieku ≥ 12 . lat, a także ocena aspektów ekonomicznych dokonana poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz wpływu na budżet związanych z potencjalną pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku ≥ 12 . lat z uogólnioną łuszczycą krostkową (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i> , GPP) w fazie zaostrzenia (zgodnie z kryteriami Programu Lekowego)
Interwencja (I)	Spesolimab (Spevigo®)
Komparator (C)	• Acytretyna • Cyklosporyna • Metotreksat • Leki biologiczne ○ TNF inhibitor: ▪ adalimumab, ▪ etanercept, ▪ infliksymab, ▪ certolizumab pegol, ○ IL-23 inhibitor: ▪ guselkumab, ▪ tyldrakizumab, ▪ ryzankizumab, ○ Inhibitory IL-17: ▪ sekukinumab, ▪ iksekizumab, ▪ bimekizumab (podwójny inhibitor IL-17A i IL-17F),

	○ Inhibitory IL-12/23 ▪ ustekinumab. • w przypadku braku prac dla komparatora - naturalny przebieg choroby
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • ocena nasilenia choroby; • częstość występowania zaostrzeń GPP, Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane. Jakość życia.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • Badania randomizowane z grupą kontrolną. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). • Badania eksperymentalne jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). • Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*)

Aneks 1. Program lekowy

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE ZAOSTRZEŃ UOGÓLNIONEJ ŁUSZCZYCY KROSTKOWEJ (ICD-10: L40.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE ZAOSTRZEŃ UOGÓLNIONEJ ŁUSZCZYCY KROSTKOWEJ		
1. Kryteria kwalifikacji: 1.1. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) pacjenci w wieku 12 lat i powyżej; 2) pacjenci z rozpoznaniem uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i>, GPP) spełniający kryteria International Psoriasis Council JDA (ang. <i>Japanese Dermatological Association</i>) dotyczące GPP z zaostrzeniem choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; 1.2. W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego.	1. Dawkowanie Spesolimab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zalecana dawka w leczeniu zaostrzenia GPP u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg to pojedyncza dawka 900 mg (dwie fiołki po 450 mg) podawana w infuzji dożylniej. W przypadku utrzymywania się objawów zaostrzenia tj. całkowity wynik GPPGA ≥ 2, można podać dodatkową dawkę 900 mg 1 tydzień po podaniu dawki początkowej.	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi; 2) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 3) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie terapii Po 1 i 4 tygodniu od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: 1) morfologię krwi; 2) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);

2. Definicje: 2.1. Zaostrzenie GPP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiuje się jako: 1) całkowity wynik GPPGA ≥ 3, - oraz 2) nowe lub pogarszające się krosty, - oraz 3) podskala krost GPPGA ≥ 2, - oraz 4) $\geq 5\%$ powierzchni ciała z rumieniem i obecnością krost. 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie Przeciwwskazania do udziału w programie lekowym wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego spesolimabu. 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak poprawy całkowitego wyniku GPPGA lub poprawa w podskali krost GPPGA o mniej niż dwa punkty, a w przypadku pacjentów	Produktu leczniczego Spevigo nie badano u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego i symulacji farmakokinetycznej zalecana dawka dla młodzieży w wieku od 12 lat i o masie ciała ≥ 30 i < 40 kg to pojedyncza dawka 450 mg (jedna fiolka 450 mg) podawana w infuzji dożylniej (patrz punkt 5.2). W przypadku utrzymywania się objawów zaostrzenia tj. całkowity wynik GPPGA ≥ 2, można podać dodatkową dawkę 450 mg (jedną fiolkę 450 mg) 1 tydzień po podaniu dawki początkowej.	oraz należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg GPPGA. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 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.
--	---	--

rozpoczynających leczenie z wynikiem podskali krost GPPGA równym 2 brak poprawy w 4. tygodniu; 2) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną. 5. Czas leczenia w programie Po upływie 4 tygodni (+/-14dni) leczenie spesolimabem w infuzji zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli choroby, a w przypadku wystąpienia ponownego zaostrzenia lekarz może zdecydować o ponownym podaniu leku. Pacjent, u którego zawieszono leczenie spesolimabem, a u którego wcześniejszym leczeniem osiągnięto istotną klinicznie poprawę kontroli choroby i poprawę jakości życia, może być ponownie włączony przez lekarza prowadzącego do programu, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono zaostrzenie choroby definiowane zgodnie z pkt. 2.1. 6. Kryteria ponownego włączenia do programu Do programu może być ponownie włączony pacjent: 1) u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu		
--	--	--

leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta; 2) u którego doszło do zaostrzenia choroby i spełnia kryteria kwalifikacji opisane w pkt. 1. Ponownej kwalifikacji pacjenta do programu dokonuje lekarz.		
--	--	--

Spis rysunków

Rys. 1 Różnice pomiędzy GPP i PV [Bachelez 2022].	13
Rys. 2 <i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i> (GPPASI).	16
Rys. 3 <i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i> (GPPGA).	19

Spis tabel

Tab. 1	Kliniczne, histologiczne i genetyczne różnice między łuszczycą zwykłą a uogólnioną łuszczycą krostkową.	12
Tab. 2	Obliczanie wyniku skali GPPGA.	18
Tab. 3.	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	23
Tab. 4.	Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	42
Tab. 5.	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.	43
Tab. 6.	Działania niepożądane spesolimabu.	46
Tab. 7.	Ceny Spevigo®.	48
Tab. 8.	Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	48
Tab. 9.	Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące jakiegokolwiek terapii uogólnionej łuszczycy krostkowej.	50
Tab. 10.	Rekomendacje refundacyjne dla leku spesolimab.	51
Tab. 11.	Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ) - refundacja apteczna.	58
Tab. 12.	Charakterystyka komparatorów – acytretyna.	62
Tab. 13.	Działania niepożądane zgłaszane w związku z acytretyną.	66
Tab. 14.	Charakterystyka komparatorów – cyklosporyna.	69
Tab. 15.	Działania niepożądane zgłaszane w związku z cyklosporyną.	76
Tab. 16.	Charakterystyka komparatorów – metotreksat.	79
Tab. 17.	Charakterystyka komparatorów – adalimumab.	86
Tab. 18.	Działania niepożądane.	94
Tab. 19.	Charakterystyka komparatorów – etanercept.	99
Tab. 20.	Działania niepożądane zgłaszane w związku z etanerceptem.	106
Tab. 21.	Charakterystyka komparatorów – infliksymab.	110
Tab. 22.	Działania niepożądane podawanego infliksymabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	122
Tab. 23.	Charakterystyka komparatorów – certolizumab pegol.	126
Tab. 24.	Działania niepożądane zgłaszane w związku z certolizumabem pegol.	132
Tab. 25.	Charakterystyka komparatorów – guselkumabum.	135
Tab. 26.	Działania niepożądane zgłaszane w związku z guselkumabu.	139
Tab. 27.	Charakterystyka komparatorów – tyldrakizumab.	141
Tab. 28.	Działania niepożądane zgłaszane w związku z tyldrakizumabem.	143

Tab. 29. Charakterystyka komparatorów – ryzankizumab.....	144
Tab. 30. Działania niepożądane zgłaszane w związku z tyltrakizumabem.	147
Tab. 31. Charakterystyka komparatorów – sekukinumab.	149
Tab. 32. Dawka zalecana u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą.	151
Tab. 33. Dawka zalecana w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.	151
Tab. 34. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych ¹⁾ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.	153
Tab. 35. Charakterystyka komparatorów – iksekizumab.	155
Tab. 36. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych ^a	158
Tab. 37. Charakterystyka komparatorów – bimekizumab.	160
Tab. 38. Działania niepożądane zgłaszane w związku z bimekizumabem.	165
Tab. 39. Charakterystyka komparatorów – ustekinumab.	168
Tab. 40. Zalecana dawka produktu leczniczego Uzpruvo u dzieci i młodzieży z łuszczycą	171
Tab. 41. Lista działań niepożądanych.	175
Tab. 42. Wagi punktów końcowych wg GRADE - leczenie zaostrzeń.....	178
Tab. 43. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	180

Bibliografia

- AAD-NPF 2019** Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kavanaugh A, Kiselica M, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Rupani RN, Siegel M, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057
- AAD-NPF 2020** Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kivelevitch D, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Prater EF, Rahimi RS, Rupani RN, Siegel M, Stoff B, Strober BE, Tapper EB, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1445-1486. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044
- AAD-NPF PED 2020** Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, Connor C, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kivelevitch D, Korman NJ, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Parra SL, Pathy AL, Farley Prater EA, Rupani RN, Siegel M, Stoff B, Strober BE, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):161-201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049. Epub 2019 Nov 5. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):574. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.061
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Asia-Pacific Consensus 2024** Asia-Pacific Consensus 2024. Choon SE, Foley PA, Asawanonda P, Fujita H, Jo SJ, Shi YL, Theng C, Affandi AM, Bang CH, Frez ML, Huei HY, Le Huu D, Kim TG, Morita A, Oon HH, Fernández-Peñas P, Rajatanavin N, Robinson S, Selvarajah L, Tsai TF. Asia-Pacific consensus recommendations on the management of generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2024 Dec;51(12):1579-1595.
- Augey 2006** Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*. 2006 Nov-Dec;16(6):669-73. PMID: 17229609.
- AWMSG 2025** All Wales Medicines Strategy Group Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/spesolimab-spevigo/> [04.12.2025]
- Bachelez 2022** Hervé Bachelez, Jonathan Barker, A. David Burden, Alexander A. Navarini & James G. Krueger (2022) Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion, *Expert Review of Clinical Immunology*, 18:10, 1033-1047, DOI: 10.1080/1744666X.2022.2116003
- Benjegerdes 2016** Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016 Sep 12;6:131-144. doi: 10.2147/PTT.S98954

Benjegerdes 2016	Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. <i>Psoriasis (Auckl)</i> . 2016 Sep 12;6:131-144. doi: 10.2147/PTT.S98954
Borzęcki 2018	Borzęcki A, Koncewicz A, Raszevska-Famielec M, Dudra-Jastrzębska M. Epidemiology of psoriasis in the years 2008-2015 in Poland. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> . 2018;105(6):693-700. doi:10.5114/dr.2018.80837.
CADTH 2024	Canada's Drug Agency. Dostęp online: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0844_Spevigo_Final_Recommendation.pdf [04.12.2025]
Choon 2022	Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2022 Jan;23(Suppl 1):21-29. doi: 10.1007/s40257-021-00654-z
ChPL Acitren	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren Dostęp online: https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [04.12.2025]
ChPL Amgevita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Bimzelx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Cyclaid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid Dostęp online: https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [04.12.2025]
ChPL Ebetrexat	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat Dostęp online: https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [04.12.2025]
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Ilumetri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Spevigo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spevigo Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]

ChPL Tremfya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Uzpruvo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uzpruvo Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/uzpruvo-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
ChPL Zessly	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zessly-epar-product-information_pl.pdf [04.12.2025]
Effisayil 1	Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, Navarini AA, Zheng M, Xu J, Turki H, Anadkat MJ, Rajeswari S, Hua H, Vulcu SD, Hall D, Tetzlaff K, Thoma C, Lebwohl MG; Effisayil 1 Trial Investigators. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Dec 23;385(26):2431-2440
Expert Consensus 2024	Poizeau F, Leducq S, Fardet L, Beylot-Barry M, Chaby G, Chastagner M, Corgibet F, Gouillon L, Jouan N, Jullien D, Acher A, Amatore F, Amici JM, Aubert H, Aubin F, Beneton N, Bouilly D, Bursztejn AC, Buzenet C, Chamaillard-Pujol M, Charles J, Cottencin-Charriere AC, Duval Modeste B, Fauconneau A, Fougousse AC, Girard C, Goujon C, Khemis A, Le Ru Y, Lepelley-Dupont C, Mahé E, Marcellin X, Nicolas C, Pallure V, Parier J, Quiles N, Stoebner PE, Tauber M, Vermersch A, Viguier M, Villani AP, Chosidow O, Guillot B; Psoriasis Research Group (GRPso) and the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. <i>Ann Dermatol Venereol.</i> 2024 Sep;151(3):103287.
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp online: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/920/ [04.12.2025]
Global Delphi Consensus 2023	Global Delphi Consensus 2023. Puig L, Choon SE, Gottlieb AB, Marrakchi S, Prinz JC, Romiti R, Tada Y, von Bredow D, Gooderham M. Generalized pustular psoriasis: A global Delphi consensus on clinical course, diagnosis, treatment goals and disease management. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2023 Apr;37(4):737-752.
Global Delphi Consensus 2025	Global Delphi Consensus 2025. Barker JN, Casanova E, Choon SE, Foley P, Fujita H, Gonzalez C, Gooderham M, Marrakchi S, Puig L, Romiti R, Thaçi D, Zheng M, Strober B; Partnering for Innovation and Excellence in Rare Skin Diseases (PIONEERS®) Working Group and the DELPHI Panel. Global Delphi consensus on treatment goals for generalized pustular psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2025 Mar 18;192(4):706-716.
Group of Experts 2024	Rivera-Díaz R, Carrascosa Carrillo JM, Alfonso Zamora S, Navarro Valdivieso JP, Muñoz Cabello B, Ros Abarca S, Soria de Francisco JM, Daudén Tello E. [Translated article] Improvements in the Management of Patients With Generalized Pustular Psoriasis in Spain: Recommendations From a Group of Experts. <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2024 Sep;115(8):T801-T813. English, Spanish.
HAS 2023	Haute autorité de santé. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3430425/en/spevigo-spesolimab-generalised-pustular-psoriasis-gpp [04.12.2025]
IQWiG 2023	Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Dostęp online: https://www.iqwig.de/en/projects/a23-05.html [04.12.2025]
JDA 2018	Fujita, H., Terui, T., Hayama, K., Akiyama, M., Ikeda, S., Mabuchi, T., Ozawa, A., Kanekura, T., Kurosawa, M., Komine, M., Nakajima, K., Sano, S., Nemoto, O., Muto, M., Imai, Y., Yamanishi, K., Aoyama, Y., Iwatsuki, K. and (2018), Japanese

	guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. <i>J Dermatol</i> , 45: 1235-1270. https://doi.org/10.1111/1346-8138.14523
Koivusalo 2025	Koivusalo M, Teitsma X, Mehtälä J, Vesikansa A, Capion SC, Airaksinen L, Grönman M, Pasternack R, Nuutinen P, Huilaja L. Epidemiology, clinical characteristics, flares and mortality of generalized pustular psoriasis: a nationwide register study in Finland. <i>Skin Health Dis</i> . 2025 Oct 9;5(6):432-442
Marzano 2024	Marzano AV, Fargnoli MC, Gisondi P, Balato A, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, Chiricozzi A, Costanzo A, Megna M, Micali G, Piaserico S, Prignano F. Literature review and expert opinion on diagnosis and current management of generalized pustular psoriasis. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2025 Mar;25(3):265-273.
Morita 2022	Morita A, Tsai TF, Yee EYW, et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. <i>J Dermatol</i> . 2022. https://doi.org/10.1111/1346-8138.16609 .
Navarini 2017	Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN; ERASPEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017 Nov;31(11):1792-1799
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. Dostęp online: https://www.ncpe.ie/spesolimab-spevigo-hta-id-24050/ [04.12.2025]
NFZ Łuszczyca krostkowa 2025	Zestawienie przedstawia informacje o liczbie pacjentów, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem głównym: uogólniona łuszczyca krostkowa (ICD-10: L40.1) w latach 2020-2023. Dostęp online: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/luszczyca-krostkowa-20-23
NICE 2017	Psoriasis: assessment and management; Clinical guidelines; last updated: 01.09.2017; dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1070 [04.12.2025]
NPF 2023	Armstrong AW, Elston CA, Elewski BE, Ferris LK, Gottlieb AB, Lebwohl MG; Medical Board of the National Psoriasis Foundation. Generalized pustular psoriasis: A consensus statement from the National Psoriasis Foundation. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2024 Apr;90(4):727-730. doi: 10.1016/j.jaad.2023.09.080
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
Orpha.net	Dostęp online: https://www.orpha.net/en/disease/detail/247353?name=generalized%20pustular&mode=name [04.12.2025 r.]
Prinz 2022	Prinz JC, Choon SE, Griffiths CEM, Merola JF, Morita A, Ashcroft DM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2023;37:256-273. https://doi.org/10.1111/jdv.18720
PTD 2018	Adam Reich, Jacek Szepietowski, Zygmunt Adamski, Grażyna Chodorowska, Andrzej Kaszuba, Dorota Krasowska, Aleksandra Lesiak, Joanna Maj, Joanna Narbutt,

	Agnieszka Osmola-Mańkowska, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Witold Owczarek, Waldemar Placek, Lidia Rudnicka; Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej; <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2018, 105, 329-357 DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2018.77107
PTD 2020	Reich, Adam & Adamski, Zygmunt & Chodorowska, Grazyna & Kaszuba, Andrzej & Krasowska, Dorota & Lesiak, Aleksandra & Maj, Joanna & Narbutt, Joanna & Osmola-Mańkowska, Agnieszka & Owczarczyk-Saczonek, Agnieszka & Owczarek, Witold & Placek, Waldemar & Rudnicka, Lidia & Szepietowski, Jacek. (2018). Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. <i>Przegląd Dermatologiczny</i> . 105. 225-243. 10.5114/dr.2018.75580.
PTD 2021	Reich, Adam & Szepietowski, J. & Adamski, Z. & Chodorowska, Grazyna & Kaszuba, A. & Krasowska, Dorota & Lesiak, Aleksandra & Maj, Joanna & Narbutt, Joanna & Osmola-Mańkowska, Agnieszka & Owczarczyk-Saczonek, Agnieszka & Owczarek, Witold & Placek, Waldemar & Rudnicka, Lidia. (2018). Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the polish dermatological society. Part II: Moderate to severe psoriasis. <i>Przegląd Dermatologiczny</i> . 105. 329-357. 10.5114/dr.2018.77107.
Rivera-Diaz 2023	Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2023 Mar;13(3):673-688. doi: 10.1007/s13555-022-00881-0
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Słowińska 2012	Monika Słowińska, Joanna Czuwara, Adriana Rakowska, Justyna Sicińska, Olga Warszawik, Agnieszka Kardynał, Marta Kurzeja, Elżbieta Kłujso; Nietypowe zmiany rumieniowe w przebiegu leczenia biologicznego uogólnionej łuszczycy krostkowej; <i>Przegl Dermatol</i> 2012, 99, 216-221
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium. Dostęp online: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/spesolimab-spevigo-full-smc2729/ [04.12.2025]
Strober 2022	Strober B, Leman J, Mockenhaupt M, Nakano de Melo J, Nassar A, Prajapati VH, Romanelli P, Seneschal J, Tsianakas A, Wei LY, Yasuda M, Yu N, Hernandez Daly AC, Okubo Y. Unmet Educational Needs and Clinical Practice Gaps in the Management of Generalized Pustular Psoriasis: Global Perspectives from the Front Line. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2022 Feb;12(2):381-393. doi: 10.1007/s13555-021-00661-2
Taiwanese Dermatological Association Consensus 2024	Taiwanese Dermatological Association Consensus 2024. Cho YT, Chan TC, Lee CH, Chou WY, Hsiao PF, Chen YJ, Wu PY, Yang CW, Chiu TM, Chang YT, Wang WM, Hong CH, Tu WT, Huang YH, Tsai TF, Lan CC, Chu CY. Taiwanese dermatological association consensus for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: A 2021 update. <i>J Formos Med Assoc</i> . 2022 Jul;121(7):1191-1203.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.