



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Leflunomidum we wskazaniu:
młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po
niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania
ze środków publicznych leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.38.2016

Data ukończenia: 8 września 2016 r.

Wykaz skrótów

ACR	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ACR	American College of Rheumatology
Agencja / AOTM(iT)	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJC	liczba stawów z aktywnym zapaleniem (ang. <i>Active Joint Count</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>Anti-Nuclear Antibodies</i>)
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AZA	azatiopryna
bd	brak danych
bDMARD	biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
BSPAR	British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
cDMARD	konwencjonalne/klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Ratio</i>)
CHAQ	kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRA	Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i>)
CsA	cyklosporyna A
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DMARD	przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	Europejska Liga przeciw Reumatyzmowi (ang. <i>European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKJR	German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie podanie leku (intravenous)

i.v.	podanie dożylnie (ang. <i>intravascular</i>)
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
m.c.	masa ciała
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
n.d.	nie dotyczy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>Statistically Insignificant</i>)
OB	opad Biernackiego (tempo sedymentacji erytrocytów)
p.o.	doustne podanie leku (<i>per os</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTAC	The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RACGP	Australijskie Królewskie Towarzystwo Lekarzy Ogólnych i Rodzinnych (ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i>)
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RF	czynnik reumatoidalny (ang. <i>Rheumatoid Factor</i>)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podskórne podanie leku (<i>subcutaneous</i>)
SGPT	transferaza glutaminowopirogronowa surowicy
SMC	Scottish Medicines Consortium

SSZ	sulfasalazyna
TNF-alfa	czynnik martwicy guza A (alfa) (ang. <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	8
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	13
4.2. Zagadnienia rejestracyjne	13
4.3. Wskazania zarejestrowane	14
4.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
4.5. Alternatywne technologie medyczne.....	16
5. Opinie ekspertów.....	20
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
7. Wskazanie dowodów naukowych.....	24
7.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	24
7.3. Bezpieczeństwo stosowania	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	31
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	31
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Piśmiennictwo	36
11. Załączniki	37
11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	37
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2016-04-05
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Leki dostępne w aptece na receptę stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.):

Leflunomid we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu

Typ zlecenia: art. 31n ust. 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniania technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne **leflunomid**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających substancję leflunomid refundowanych w MIZS (...) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r., poz. 79)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Arava, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826
Arava, tabl. powl., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925
Leflunomide medac, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	4037353010604
Leflunomide medac, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	4037353010628
Leflunomide medac, tabl. powl., 15 mg	30 tabl.	4037353015388
Leflunomide Sandoz, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990858651

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:**Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych**

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Arava	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy
Leflunomide medac	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fehlandtstr. 3; 20354 Hamburg; Niemcy
Leflunomide Sandoz	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl, Austria

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.04.2016 r., znak PLA.4600.207.2016.1.ISU, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką, zlecenia na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-8/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 3. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-8/2013.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nowe wytyczne kliniczne (tj. opublikowane od 2013 r.) odnoszące się do standardu postępowania w MIZS. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opisano w rozdziale 6. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla ocenianego wskazania, w związku z czym brak jest konieczności aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-8/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 7. niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 8. niniejszego opracowania.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: M 08 (Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) (ang. *Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA*) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Rozwija się w wyniku reakcji immunologicznej zależnej od czynników środowiskowych (zwłaszcza infekcyjnych) u osób genetycznie predysponowanych.

Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek. [Smolewska 2011]

Epidemiologia

Według różnych źródeł częstość występowania MIZS waha się znacznie – od 19,8/100 000 we Francji do 440/100 000 w Australii rocznie, co może wynikać z obecności różnych czynników środowiskowych oraz predyspozycji genetycznych danej populacji. Szacuje się, że liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi od 0,83/100 000 w Japonii do 22,6/100 000 dzieci w Norwegii. W Polsce brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, te dostępne wskazują, że liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie.

Przebieg choroby, klasyfikacja i rokowanie

W przebiegu choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych, m.in.: produkcji autoprzeciwciał, zaburzenia produkcji cytokin, czy modyfikowania odpowiedzi immunologicznej przez czynniki infekcyjne. Fakty te próbuje wykorzystywać się przy opracowywaniu nowych opcji terapeutycznych związanych z leczeniem biologicznym.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów różni się od RZS u osób dorosłych m.in. częstszym uogólnieniem procesu chorobowego czy zaburzeniami rozwojowymi w wyniku niekorzystnego wpływu choroby na rozwój kości i stawów. Może prowadzić do kalectwa i niepełnosprawności, która trwa także w życiu dorosłym, a nawet śmierci w przypadku agresywnego przebiegu.

Najważniejsze czynniki wskazujące na złe rokowanie w MIZS to:

- symetryczne zapalenie stawów,
- zajęcie nadgarstków i stawów biodrowych,
- obecność czynnika reumatoidalnego – RF(+),
- przetrwała aktywna choroba,
- wczesne zmiany radiologiczne.

Na podstawie objawów występujących w pierwszych 6 miesiącach choroby wyróżnia się 6 podtypów MIZS¹ o odmiennym obrazie klinicznym i laboratoryjnym, a co z tym się wiąże - rokowaniem (bierze się pod uwagę przede wszystkim liczbę zajętych stawów, objawy pozastawowe oraz obecność czynnika reumatoidalnego RF):

1. Zapalenie stawów o początku układowym/uogólnionym (ok. 10% pacjentów)
[ang. *Systemic JIA (sJIA)/Still's disease*],
2. Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (ok. 50% przypadków)
[ang. *Oligoarticular/Pauciarticular JIA*],
3. Zapalenie stawów o początku wielostawowym
[ang. *Polyarticular JIA/Juvenile Rheumatoid Arthritis*]:

¹ Petty RE, Southwood TR, Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001, J Rheumatol 2004, 31.

- Zapalenie stawów o początku wielostawowym seronegatywne (ok. 15% przypadków),
 - Zapalenie stawów o początku wielostawowym seropozytywne (ok. 5% przypadków),
4. Łuszcycowe zapalenie stawów,
 5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien,
 6. Inne zapalenia stawów:
 - niespełniające kryteriów żadnego z ww. rozpoznań,
 - mające cechy więcej niż jednego z ww. rozpoznań.

Postać wielostawowa RF(-) stanowi ok. 15% wszystkich przypadków MIZS. Charakteryzuje się zajęciem co najmniej 5 stawów w pierwszym półroczu choroby oraz brakiem czynnika reumatoidalnego klasy IgM.

Wyróżnia się 2 szczyty występowania postaci wielostawowej RF(-): między 2 a 4 r.ż. i między 6 a 12 r.ż. Jest ona częstsza u dziewczynek niż u chłopców. Początkowo pojawia się asymetryczne zapalenie stawów, często obecne są ANA, a ryzyko zaplenia błony naczyniowej oka jest podwyższone. Choroba o późniejszym początku ma przebieg podobny do seronegatywnego zapalenia wielostawowego u dorosłych: symetryczne zapalenie dużych i małych stawów i często podwyższone OB, natomiast ANA są nieobecne.

Dolegliwościom bólowym mogą towarzyszyć stany podgorączkowe i sztywność poranna. Wskaźniki zapalenia są umiarkowanie podwyższone

Postać wielostawowa RF(+) stanowi ok. 5% wszystkich przypadków MIZS. Występuje częściej u dorastających dziewcząt niż chłopców. Najbardziej ze wszystkich postaci MIZS przypomina RZS u dorosłych.

W przebiegu postaci **wielostawowej RF(+)** stwierdza się: obecność czynnika reumatoidalnego – co najmniej dwukrotnie w ciągu minimum 3 miesięcy (lub anty-CCP, czyli przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi), symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych.

Postać wielostawowa RF(+) u dzieci charakteryzuje się postępującym zajęciem stawów. Wcześniej pojawiają się zmiany radiologiczne (w tym nadżerkowe) w obrębie dłoni i stóp, dlatego ryzyko kalectwa w tym przypadku jest duże.

Przy diagnozowaniu, postać wielostawową należy różnicować przede wszystkim z: odczynowymi zapaleniami stawów, alergicznymi i toksycznymi zapaleniami stawów oraz łuszcycowym zapaleniem stawów.

Postępowanie terapeutyczne [Smolewska 2011]

W dostępnej literaturze podkreśla się, że leczenie pacjentów z MIZS powinno być kompleksowe i obejmować: farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną. Za każdym razem terapia powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniej stosowane leczenie, a także możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Celem leczenia MIZS jest:

- całkowita kontrola choroby,
- zachowanie fizycznej i psychicznej sprawności dziecka,
- zapobieganie odległym następstwom choroby lub jej leczenia.

Kluczową sprawą jest monitorowanie aktywności choroby oraz zaawansowania zmian radiologicznych.

Podstawowymi lekami w leczeniu MIZS są również leki DMARD, przy czym zawsze należy zachować ostrożność w czasie stosowania tych immunomodulujących leków u dzieci i młodzieży. Do najczęściej stosowanych cDMARD należy metotreksat z jednoczesną suplementacją kwasem foliowym, stosuje się także cyklosporynę A, sulfasalazynę lub hydroksychlorochinę często w terapii skojarzonej z metotreksatem. Dodatkowo w terapii MIZS stosuje się także NLPZ lub glikokortykosteroidy (np. prednizon) najczęściej podawane dożylnie lub dostawowo.

Przy braku odpowiedzi ze strony organizmu na leczenie podstawowe stosuje się tzw. leki biologiczne. U dzieci powyżej 2 roku życia zarejestrowane w leczeniu MIZS są etanercept, adalimumab i tocilizumab, u dzieci powyżej 6 roku życia – abatacept, a u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg – golimumab. Zgodnie ze obowiązującym Obwieszczeniem MZ² w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” refundowane są leki zawierające 3 substancje czynne: adalimumab, etanercept i tocilizumab.

W związku z heterogennym charakterem MIZS postępowanie zależy od podtypu choroby.

Źródło: aktualizacja raportu AOTM-OT-434-8/2013

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według różnych źródeł częstość występowania MIZS waha się znacznie – od 19,8/100 000 we Francji do 440/100 000 w Australii rocznie, co może wynikać z obecności różnych czynników środowiskowych oraz predyspozycji genetycznych danej populacji. Szacuje się, że liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi od 0,83/100 000 w Japonii do 22,6/100 000 dzieci w Norwegii.

W Polsce brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, te dostępne wskazują, że liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. [Smolewska 2011]

Dostępna literatura sugeruje, że postać wielostawowa dotyczy około 20% z całej populacji chorych na MIZS odpowiednio:

- postać wielostawowa RF(-) ok. 15% wszystkich przypadków MIZS,
- postać wielostawowa RF(+) ok. 5% wszystkich przypadków MIZS.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowania populacji przekazane przez ekspertów klinicznych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wielkość populacji w ocenianym wskazaniu oszacowana przez eksperta

Opinia eksperta: Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		
	liczba osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość)	liczba nowa przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność)
MIZS	„Nie posiadam danych, ale sądzę, że liczba chorych na MIZS z postacią wymagających leczenia leflunomidem nie przekracza ki kuset osób w Polsce.”	
MIZS postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji MTX		

[źródło: opinia eksperta]

² Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających leflunomid

Kod ATC	L04AA13
Grupa farmakoterapeutyczna	selektywne leki immunosupresyjne
Mechanizm działania	A771726 jest aktywnym metabolitem leflunomidu. Mechanizm działania LEF opiera się na właściwościach immunomodulujących, prowadzących do zmniejszenia liczby aktywowanych limfocytów T. Hamuje on syntezę rybonukleotydów pirymidynowych przez odwracalne zahamowanie enzymu mitochondrialnego dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH). LEF hamuje również działanie czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), który odgrywa podstawową rolę w procesie zapalnym w przebiegu chorób reumatycznych.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> · Nadwrażliwość (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, · Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, · Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS, · Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczycową, · Pacjenci z ciężkimi zakażeniami, · Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów, · Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym, · Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę, · Kobiety karmiące piersią.

[źródło: ChPL Arava, ChPL Leflunomide medac, ChPL Leflunomide Sandoz]

4.2. Zagadnienia rejestracyjne

Lek Arava, firmy Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, był pierwszym produktem leczniczym zawierającym leflunomid dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu uzyskano dnia 2 września 1999 r. Pozwolenie to zostało przedłużone w dniu 2 września 2009 r.

Wskazaniem, w którym Arava została dopuszczona do obrotu na terenie krajów UE przy pierwszym pozwoleniu, było leczenie dorosłych pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwrumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). W dniu 8 czerwca 2004 r. decyzją EMA rozszerzono wskazania i zarejestrowano preparat w leczeniu aktywnej postaci artropatii łuszczycowej u dorosłych.

Pierwsze odpowiedniki produktu leczniczego Arava uzyskały dopuszczenie do obrotu w roku 2010.

Tabela 6. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji ocenianych produktów leczniczych na terenie Polski (produkty lecznicze refundowane w Polsce zawierające substancję leflunomid)

Nazwa Handlowa	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Źródło informacji o leku ChPL
Arava	leflunomid	Sanofi-Aventis	02 września 1999 r.	URPL ³
Leflunomide medac		medac	27 lipiec 2010 r.	URPL ⁴
Leflunomide Sandoz		Sandoz GmbH	28 marca 2011 r.	URPL ⁵

4.3. Wskazania zarejestrowane

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej wszystkich ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną leflunomid dotyczy następujących wskazań występujących u dorosłych pacjentów:

- aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów,
- aktywnej postaci artropatii łuszczycowej.

Wielkość DDD określona przez WHO wynosi 20 mg.

W odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży w punkcie 4.2. wszystkich charakterystyk produktów leczniczych podkreśla się, że dany produkt „**nie jest przeznaczony do leczenia pacjentów poniżej 18. roku życia, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (...) nie były badane**”.

W odniesieniu do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leflunomidu u dzieci i młodzieży w punkcie 5.1. wszystkie charakterystyki produktów leczniczych zawierających leflunomid, dopuszczonych do obrotu na terenie Polski, przytaczają wyniki jednego wielośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną, dotyczącego zastosowania leflunomidu lub metotreksatu u dzieci (w wieku od 3 do 17 lat) z czynnym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby. Jakkolwiek wg EMA – „dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki” dla tej populacji.

Źródło: wg raportu AOTM-OT-434-8/2013, ChPL: Arava, Leflunomide medac, Leflunomide Sandoz

W tabeli poniżej zebrano informacje o wskazaniach rejestracyjnych ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną leflunomid (są one takie same dla wszystkich produktów, tj. Arava, Leflunomide medac, Leflunomide Sandoz).

Tabela 7. Wskazania rejestracyjne ocenianych produktów leczniczych zawierających leflunomid

Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
Leflunomid	<p>Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (DMARD), • aktywną postacią artropatii łuszczycowej. <p>Niedawne lub równoczesne leczenie pacjenta produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat), wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie może zwiększać zagrożenie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy</p>	<p>Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i artropatii łuszczycowej.</p> <p>Należy kontrolować aktywność AIAT lub SGPT oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem • co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii • a następnie co 8 tygodni. <p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pomińcie dawki początkowej

³ http://leki.urpl.gov.pl/files/Arava_100_tabletki_powlekane.pdf (data dostępu: 20.08.2016 r.)

⁴ http://leki.urpl.gov.pl/files/Leflunomid_medac.pdf (data dostępu: 20.08.2016 r.)

⁵ http://leki.urpl.gov.pl/files/Leflunomide_Sandoz_30_tabl_10_mg.pdf (data dostępu: 20.08.2016 r.)

Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
	poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń. Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany produktu leczniczego.	może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie leflunomidem od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby. · W artropatii tłuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę. Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4 do 6 tygodniach i stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4 do 6 miesięcy.

AIAT – aminotransferaza alaninowa, SGPT – transferaza glutaminowopirogronowa surowicy

[źródło: ChPL Arava, ChPL Leflunomide medac, ChPL Leflunomide Sandoz]

4.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Leflunomid we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu był przedmiotem opinii Rady Przejrzystości w 2012 i 2013 r. Szczegóły stanowisk przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leflunomidu stosowanego w terapii MIZS

Data i nr stanowiska/uchwały	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r. ⁶	leflunomid	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją następujących technologii: Arava (Leflunomidum); tabl. powł. 10mg 30 tabl. (but.); EAN5909990977826; Arava (Leflunomidum); tabl. powł. 20mg 30 tabl. (but.); EAN5909990977925; Leflunomide medac (Leflunomidum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; EAN4037353010604; Leflunomide medac (Leflunomidum); tabl. powł. 20mg 30 tabl.; EAN4037353010628 w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadniają stosowanie tych leków.
Opinia Rady Przejrzystości nr 281/2013 z dnia 30 września 2013 r. ⁷	leflunomid	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję leflunomid we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Badania naukowe i praktyka kliniczna wykazały skuteczność leflunomidu u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), u których nie można było stosować metotreksatu, z powodu objawów niepożądanych (nietolerancji) lub braku skuteczności. W ciężkiej wielostawowej postaci MIZS, doprowadzającej szybko do kalectwa, u chorych u których stosowanie metotreksatu nie jest niemożliwe, udowodniono skuteczność leflunomidu, którego zastosowanie może wywołać remisję, bez konieczności stosowania leków biologicznych.

⁶ http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/093/ORP/U_302_O_219_opinia_pediatria_reumatologia_neurologia_off-label.pdf (dostęp: 22.08.2016 r.)

⁷ http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_29_477_130930_opinia_281_leflunomid_off-label.pdf (dostęp: 22.08.2016 r.)

Data i nr stanowiska/uchwały	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. ⁸	adalimumab, infl ksymb, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w skojarzeniu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. z sulfasalazyną lub leflunomidem	program lekowy "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)"	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie, w odniesieniu do szczegółowych zakresów stosowania ww. leków we wnioskowanym programie Rada uważa: (...)w części dotyczącej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: a. za zasadne stosowanie innego inhibitora TNF alfa w sytuacjach: alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitora TNF alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, b. za niezasadne stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem, c. za niezasadne stosowanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. sulfasalazyną.

[opracowanie własne AOTMiT]

4.5. Alternatywne technologie medyczne

W otrzymanej przez Agencję opinii, ekspert wskazał, iż obecnie w Polsce u pacjentów z ocenianym wskazaniem stosowane są: sulfasalazyna, cyklosporyna, glikokortykosteroidy oraz leki biologiczne. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wskazane przez eksperta technologie stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu

Opinia eksperta: Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		
technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w leczeniu	MIZS	metotreksat, sulfasalazyna, glikokortykosteroidy, cyklosporyna A; leki biologiczne
	MIZS postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji MTX	sulfasalazyna, cyklosporyna, glikokortykosteroidy; leki biologiczne
technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w leczeniu MIZS (postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji MTX)		inhibitory TNF inhibitory IL-1-abatacept inhibitory receptora II-6-tocilizumab

[źródło: opinia eksperta]

Leki biologiczne⁹ (czyli leki z grupy inhibitorów TNF-alfa oraz inhibitorów interleukiny) stosuje się u pacjentów z postacią wielostawową MIZS oporną na leczenie klasyczne, w związku z czym za alternatywne technologie lekowe w omawianym wskazaniu uznano w pierwszej kolejności inne leki z grupy klasycznych DMARD (**sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna A**, możliwe jest również stosowanie **hydroksychlorochiny**). Glikokortykosteroidy często stosowane są w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD, dlatego nie stanowią alternatywy.

⁸ http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/ORP/U_22_231_150608_opinia_142_RZS_MIZS_off_label.pdf (dostęp: 22.08.2016 r.)

⁹ Zgodnie ze obowiązującym Obwieszczeniem MZ w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” refundowane są leki zawierające 3 substancje czynne: adalimumab, etanercept i tocilizumab.

W ostateczności możliwe jest stosowanie leków biologicznych, spośród których w MIZS refundowane są: etanercept, adalimumab i tocilizumab.

Tabela 10. Podstawowe informacje o substancjach czynnych: sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna A, hydroksychlorochina, etanercept, adalimumab i tocilizumab

Sulfasalazyna (SSZ)
A 07 EC 01. Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego - Kwas aminosalicylowy i inne podobne leki.
Lek o działaniu przeciwzapalnym. Działa immunosupresyjnie głównie w obrębie tkanki łącznej, ścianie jelit i w płynach surowiczych, gdzie osiąga najwyższe stężenia. Metabolit sulfasalazyny – sulfapyrydyna przypuszczalnie hamuje działanie cytotoksycznych limfocytów i transformację limfocytów. Przeciwzapalne działanie kwasu aminosalicylowego odgrywa prawdopodobnie najważniejszą rolę w leczeniu stanów zapalnych jelit. Działanie to jest przede wszystkim miejscowe i polega na hamowaniu cyklicznej oksygenazy i oksygenazy lipidowej co zapobiega syntezie prostaglandyn, lukotrienów i innych mediatorów zapalenia. Prawdopodobnie wiąże również wolne rodniki tlenowe.
Azatiopryna (AZA)
L 04 AX 01. Leki immunosupresyjne – Inne
Mechanizm działania: Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup – SH przez alkilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tianalogów puryn. Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.
Cyklosporyna A (CsA)
L 04AD 01. Leki immunosupresyjne – Inhibitory kalcyneuryny
Cykliczny polipeptyd o silnym działaniu immunosupresyjnym. 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, a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfocytów, w tym interleukiny 2. Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfocytów przez pobudzone limfocyty T. Cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. Nie wpływa na czynność fagocytów i nie tłumi czynność krwiotwórczej.
Chlorochina
P 01 BA 01. Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Przeciwzapalny mechanizm działania chlorochiny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło jest kontrowersyjny i polega najprawdopodobniej polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, oraz produkcji przeciwciał.
Etanercept
L 04 AB 01. Leki immunosupresyjne - Inhibitory TNFα
Białko fuzyjne receptora p75 Fc ludzkiego TNFα; hamuje łączenie się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi i zapobiega w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej. Etanercept może także modulować odpowiedź biologiczną kontrolowaną przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.
Adalimumab
L 04 AB 04. Leki immunosupresyjne - Inhibitory TNFα
Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące się swoiście z TNFα i blokujące jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki; wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną aktywność. Po leczeniu u pacjentów z RZS zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia, OB oraz stężenia IL-6 w surowicy. Zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz, które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki.
Tocilizumab
L 04 AC 07. Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

W celu lepszego zobrazowania różnic pomiędzy ww. substancjami a leflunomidem w zakresie wskazań zarejestrowanych, jak i *off-label*, w których są one obecnie stosowane i finansowane przez NFZ, wskazania refundacyjne poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Porównanie wskazań – leki stosowane w leczeniu MIZS

Substancja	Refundacja	
	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie Off - label
Leflunomid (Arava, Leflunomide meda, Leflunomide Sandoz)	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu
Sulfasalazyna (Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka)	<u>Leki dostępne na receptę – 30%</u> Zakres: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: Choroba Leśniowskiego-Crohna; wrzodziejące zapalenie jelita grubego	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
Azatiopryna (Azathioprine VIS, Imuran)	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Leki dostępne na receptę – bezpłatny</u> Zakres: Nowotwory złośliwe	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL
Cyklosporyna A (Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral)	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<u>Leki dostępne na receptę – ryczałt</u> Zakres: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
Chlorochina (Arechin)	<u>Leki dostępne na receptę – 30%</u> Zakres: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	<u>Leki dostępne na receptę – 30%</u> Zakres: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfiria skórna późna
Etanercept (Benepali, Enbrel)	<u>Leki dostępne w ramach programu lekowego - bezpłatny</u> Zakres: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [B.33.]; Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) [B.35.]; Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) [B.36.]; Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej (ICD-10 L 40.0) [B.47.]. 	-
Adalimumab (Humira)	<u>Leki dostępne w ramach programu lekowego - bezpłatny</u> Zakres: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) [B.32.]; Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego 	-

Substancja	Refundacja	
	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie Off - label
	<p>zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [B.33.];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) [B.35.]; • Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) [B.36.]; • Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej (ICD-10 L 40.0) [B.47.]. 	
Tocilizumab (RoActemra)	<p><u>Leki dostępne w ramach programu lekowego - bezpłatny</u></p> <p>Zakres: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [B.33.]</p>	-

[opracowanie własne AOTMiT; Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79]

5. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano odpowiedź od dwóch z nich (decyzją Prezesa AOTMiT jedna opinia nie została dopuszczona do dalszych prac).

Opinie ekspertów uzyskane przy poprzednim opracowaniu obejmującym oceniane zagadnienia znajdują się w raporcie nr AOTM-OT-434-8/2013.

Przedstawione w tabeli poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Opinia eksperta ankietowanego przez Agencję w sprawie finansowania ocenianej substancji czynnej we wskazaniu: MIZS - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji MTX

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne eksperta
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		
<p>„Leflunomid jest zarejestrowany do leczenia aktywnego Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS) i Łuszczycowego Zapalenia Stawów (ŁZS)* u chorych dorosłych. Jest wiele aktualnych prac wskazujących, że lek jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów (MIZS) u ludzi poniżej 18 roku życia, jeżeli jest nieskuteczny metotreksat lub metotreksat jest nietolerowany.</p> <p>Uważam, że lek powinien być refundowany również w MIZS ponieważ udowodniono jego skuteczność w tej chorobie i stawowi istotną opcję terapeutyczną u osób chorych na MIZS również po 18 roku życia u których przy braku refundacji nie można go stosować.”</p>	<p>„Uważam, że powinna być finansowana.”</p>	<p>„Skuteczna i bezpieczna alternatywa do metotreksatu gdzie nie może być stosowany lub jest nietolerowany.</p> <p>Stosowanie u dorosłych chorych na MIZS, u których rozpoznanie choroby się nie zmienia, a zapalenia stawów trwa.”</p>

* ŁZS to jedną z artropatii zapalnych podlegających pod wskazanie z ChPL (wskazanie rejestracyjnych leków zawierających leflunomid to „aktywna postać artropatii łuszczycowej”)

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 29-30 sierpnia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania substancji leflunomid w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenie stawów, ze szczególnym uwzględnieniem postaci wielostawowej po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu. Wyszukiwanie przeprowadzono z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *juvenile arthritis, juvenile idiopathic arthritis (JIA), leflunomide, juvenile rheumatoid arthritis*.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- National Guideline Clearinghouse,
- Guidelines International Network.

Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- American College of Rheumatology (ACR),
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP),
- British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR),
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR),
- European League Against Rheumatism (EULAR),
- German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR),
- Canadian Rheumatology Association (CRA),
- Australian Rheumatology Association (ARA),
- Paediatric Rheumatology European Society (PRES),
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).

W niniejszym opracowaniu ograniczono się do wyszukiwania rekomendacji opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania z poprzedniego opracowania dotyczącego stosowania leflunomidu w leczeniu MIZS (AOTM-OT-434-8/2013) – w związku z czym w tabeli poniżej przedstawiono jedynie wytyczne opublikowane od roku 2013 r.

Tabela 13. Rekomendacje kliniczne

Kraj, Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji														
USA 2013 American College of Rheumatology (ACR 2013 ¹⁰)	Leczenie MIZS (leczenie MIZS o początku układowym/uogólnionym u dzieci)	Strategia terapeutyczna w przypadku pacjentów bez cech zapalenia uogólnionego: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Terapia inicjująca</th> <th style="width: 33%;">Kontynuacja terapii</th> <th style="width: 33%;">Kontynuacja terapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">MTX lub LEF (AJC>4)</td> <td>abatacept, anakinra, inh bitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">monoterapia NLPZ (AJC>4 lub AJC>0 i ≤4)</td> <td style="text-align: center;">anakinra (AJC>4)</td> <td>abatacept, MTX lub LEF, inh bitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">MTX lub LEF (AJC>0 i ≤4)</td> <td>abatacept, anakinra, inhibitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Glikokortykosteroidy (AJC>0 i ≤4)</td> <td style="text-align: center;">anakinra (AJC>4)</td> <td>abatacept, MTX lub LEF, inh bitor TNF-alfa,</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia inicjująca	Kontynuacja terapii	Kontynuacja terapii	MTX lub LEF (AJC>4)	abatacept, anakinra, inh bitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)	-	monoterapia NLPZ (AJC>4 lub AJC>0 i ≤4)	anakinra (AJC>4)	abatacept, MTX lub LEF, inh bitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)	MTX lub LEF (AJC>0 i ≤4)	abatacept, anakinra, inhibitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)	Glikokortykosteroidy (AJC>0 i ≤4)	anakinra (AJC>4)	abatacept, MTX lub LEF, inh bitor TNF-alfa,
		Terapia inicjująca	Kontynuacja terapii	Kontynuacja terapii												
		MTX lub LEF (AJC>4)	abatacept, anakinra, inh bitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)	-												
		monoterapia NLPZ (AJC>4 lub AJC>0 i ≤4)	anakinra (AJC>4)	abatacept, MTX lub LEF, inh bitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)												
MTX lub LEF (AJC>0 i ≤4)	abatacept, anakinra, inhibitor TNF-alfa, tocilizumab (AJC>0)															
Glikokortykosteroidy (AJC>0 i ≤4)	anakinra (AJC>4)	abatacept, MTX lub LEF, inh bitor TNF-alfa,														

¹⁰ <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Juvenile-Idiopathic-Arthritis> (dostęp: 29.08.2016 r.)

				toczilizumab (AJC>0) abatacept, anakinra, inhibitor TNF-alfa, toczilizumab (AJC>0)				
			MTX lub LEF (AJC>0 i ≤4)					
		Zalecenia nie odnoszą się do stosowania leflunomidu po niepowodzeniu metotreksatu. Aktualnie American College of Rheumatology przygotowuje aktualizację wytycznych dotyczącą leczenia MIZS. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na 2018 r.						
Polska 2013 Sekcja Pediatria Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2013 ¹¹)	zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych)	Strategia terapeutyczna w przypadku pacjentów z wielostawową postacią MIZS : <table border="1" data-bbox="810 607 1414 757"> <tr> <td>Leki pierwszego rzutu</td> <td>Ciężki lub nawrotowy przebieg</td> </tr> <tr> <td>MTX, ±IAS, ±NLPZ</td> <td>inhibitor TNF-alfa, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSZ, CsA, AZA), ±IAS, ±prednizon</td> </tr> </table> Zalecenia nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania leflunomidu w leczeniu MIZS.			Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg	MTX, ±IAS, ±NLPZ	inhibitor TNF-alfa, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSZ, CsA, AZA), ±IAS, ±prednizon
Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg							
MTX, ±IAS, ±NLPZ	inhibitor TNF-alfa, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSZ, CsA, AZA), ±IAS, ±prednizon							

AJC - liczba stawów z aktywnym zapaleniem, **MTX** – metotreksat, **LEF** – leflunomid, **IAS** – iniekcje dostawowe kortykosteroidów, **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne, **LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby, **SSZ** – sulfasalazyna, **CsA** – cyklosporyna A, **AZA** – azatiopryna, **DMARD** – przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby, **sJIA** – MIZS postać układowa/uogólniona. **PTR** – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne. **ACR** – American College of Rheumatology. [opracowanie własne AOTMiT]

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje kliniczne opublikowane od 2013 r. (ACR 2013, PTR 2013) dotyczące leczenia MIZS. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii (PTR 2013) nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania leflunomidu. Rekomendacja ACR 2013 dotycząca leczenia MIZS zaleca stosowanie metotreksatu lub leflunomidu w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów bez cech zapalenia uogólnionego lub po niepowodzeniu monoterapii NLPZ lub glikokortykosteroidów. Zalecenia nie odnoszą się do stosowania leflunomidu po niepowodzeniu metotreksatu.

W opracowaniu Agencji z 2013 r. (AOTM-OT-434-8/2013) odnaleziono polskie zalecenia z 2011 r. dotyczące **postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w reumatologii wieku rozwojowego**, w ramach których przedstawiono rekomendacje odnośnie diagnostyki i terapii chorób reumatycznych w wieku rozwojowym (w tym MIZS) zgodne ze stanowiskiem EULAR i ACR, a także uzgodnione z członkami Sekcji Pediatrii Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Zalecenia polskie nie odnoszą się w strategii terapeutycznej w wielostawowej postaci MIZS do stosowania leflunomidu. Przy ciężkim lub nawrotowym przebiegu wielostawowej postaci MIZS wskazywane są: inhibitory TNF oraz konieczność zastosowania innego DMARD (sulfasalazyny, cyklosporyny, azatiopryny), w skojarzeniu z lub bez iniekcji dostawowych steroidów np. prednizonu.

Pozostałe włączone do opracowania AOTM-OT-434-8/2013 rekomendacje (GKJR 2012, ACR 2011, RACGP 2009), na podstawie dostępnych dowodów (w tym w szczególności dobrej jakości badania Silverman 2005a), uwzględniają w algorytmie postępowania w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zastosowanie leflunomidu jako opcji terapeutycznej dla ocenianej grupy pacjentów. We wszystkich wytycznych metotreksat jest spośród DMARD lekiem pierwszego wyboru w strategii terapeutycznej postaci wielostawowej MIZS.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu przeprowadzono w dniach 24-25 sierpnia 2016 r. Podczas wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

¹¹ Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tłustochowicz M., Tłustochowicz W., Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii w (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych), Reumatologia 2013; 51, 4: 259-264.

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja)

nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatów zawierających substancję leflunomid w terapii MIZS.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych. [raport AOTM-OT-434-8/2013]

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii lekowej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 29 sierpnia 2016 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.2. *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę (KLa). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy < 18 roku życia z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) na etapie selekcji - ze szczególnym uwzględnieniem postaci wielostawowej choroby	opracowania odnoszące się wyłącznie do wskazań reumatologicznych innych niż MIZS lub wyłącznie do diagnostyki MIZS
Interwencja	leczenie leflunomidem ze względu na niewielką liczbę opracowań wtórnych dotyczących leflunomidu w ocenianym wskazaniu, zmodyfikowano strategię wyszukiwania i rozszerzono ją o leczenie MIZS przy zastosowaniu DMARD	-
Komparatory	nie ograniczano	-
Punkty końcowe	nie ograniczano	-
Typ badań	- przeglądy systematyczne badań pierwotnych - randomizowane badania kliniczne	- inne typy badań
Inne kryteria	Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim. Badania przeprowadzone u ludzi.	Badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów. Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

7.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Nie odnaleziono badań/publikacji, które nie zostały uwzględnione w raporcie AOTM-OT-434-8/2013.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano tylko jeden przegląd systematyczny, spełniające przyjęte kryteria kwalifikacji, sporządzony na zlecenie AHRQ (AHRQ 2011) i poświęcony porównawczemu badaniu efektywności przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby między sobą oraz względem terapii konwencjonalnej (z lub bez zastosowania MTX) u dzieci z młodzieńczym zapaleniem stawów.

AHRQ 2011

Na potrzeby przeglądu AHRQ 2011 przeprowadzono wyszukiwanie opracowań angielskojęzycznych opublikowanych w bazach MEDLINE (1966 do grudnia 2010), EMBASE (1947 do grudnia 2010) oraz

Cochrane Database of Systematic Reviews, wraz z podaniem użytych słów kluczowych. Dodatkowo przeszukano „szarą literaturę” oraz abstrakty konferencyjne ze spotkań American College of Rheumatology oraz Paediatric Academic Societies, które odbyły się w latach 2008 i 2009. Manualnie przeszukano spisy referencji artykułów poglądowych oraz włączonych badań, w poszukiwaniu dodatkowych dowodów.

Do przeglądu kwalifikowały się badania RCT, badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania kohortowe porównujące skuteczność DMARD (10 leków z grupy niebiologicznych DMARD – w tym m.in. leflunomid, azatiopryna, sulfasalazyna, cyklosporyna, hydroksychlorochina, penicylamina oraz 10 leków biologicznych w tym m.in. etanercept, adalimumab [finansowane w Polsce] oraz abatacept, infliksymab oraz tocilizumab [finansowany w Polsce]) między sobą oraz względem terapii konwencjonalnej (z lub bez zastosowania MTX). Czas trwania interwencji musiał wynosić co najmniej 3 miesiące. Populacja badana musiała uwzględniać co najmniej 80% dzieci w wieku <18 lat z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów według definicji ACR (*juvenile rheumatoid arthritis*), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wg. definicji International League of Associations for Rheumatology) lub młodzieńczym przewlekłym zapaleniem stawów (wg kryteriów European League Against Rheumatism). Właściwą terapią konwencjonalną na potrzeby porównania były NLPZ lub GKS podawane dostawowo. Punkty końcowe oceniane w przeglądzie obejmowały długotrwałe efekty kliniczne, jak kontrola bólu, remisja kliniczna, jakość życia, wzrost, rozwój, funkcje stawów, możliwości funkcjonalne oraz śmiertelność, a także miary badań laboratoryjnych. Serie przypadków oraz opisy przypadków włączano w celu oceny występowania działań niepożądanych analizowanych leków w danej populacji.

Mając na uwadze oceniany problem kliniczny przedstawienie podsumowania wyników przeglądu AHRQ 2011 ograniczono do porównania DMARD versus DMARD. W ramach tego porównania włączono 5 badań (520 pacjentów; 2 badania RCT dobrej jakości, 2 badania RCT słabej jakości oraz jedno słabej jakości badanie kontrolne bez randomizacji) i 6 raportów. Okres obserwacji różnił się między badaniami i wynosił od 6 do 12 miesięcy.

Porównanie niebiologicznych DMARD wykazało podobną skuteczność w porównaniach między: - leflunomidem a metotreksatem (jedno dobrej jakości badanie RCT),

- penicylamina a hydroksychlorochina (jedno dobrej jakości badanie RCT, jedno słabej jakości badanie RCT przeprowadzone metodą próby otwartej),
- sulfasalazyna a hydroksychlorochina (jedno słabej jakości badanie RCT).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w efektach między dwoma biologicznymi DMARD – etanerceptem i infliksymabem (jedno słabej jakości badanie kontrolne bez randomizacji).

Dowody były niewystarczające by ocenić efektywność kliniczną i praktyczną, jak również bezpieczeństwo i działania niepożądane leczenia przy zastosowaniu DMARD zależnie od podtypu MIZS.

Przeгляд systematyczny AHRQ 2011 zakończono konkluzją, że ze względu na niewielką liczbę badań bezpośrednio porównujących DMARD u dzieci z MIZS oraz niewystarczające dowody nie jest możliwe dokonanie porównawczej oceny efektywności DMARD stosowanych w MIZS i określenie czy którykolwiek lek lub którakolwiek klasa leków wykazuje w tej grupie większe korzyści zdrowotne. Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że istnieją pewne dowody sugerujące, że DMARD pomagają w poprawie objawów związanych z MIZS. Potrzebne są jednak dalsze badania RCT i badania obserwacyjne by ocenić skuteczność DMARD, szczególnie długotrwałe badania w populacjach reprezentujących typowych pacjentów z MIZS. Badania powinny stosować wystandaryzowane miary efektów oraz raportować definicje jak również działania niepożądane.

Jedynym badaniem dotyczącym skuteczności leflunomidu włączonym do przeglądu AHRQ 2011 było badanie Silverman 2005a. Kluczowe informacje z tego badania opisano poniżej.

BADANIA Z RANDOMIZACJA

Silverman 2005a

Badanie Silverman 2005a było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną. Celem badania było porównanie skuteczności leczenia leflunomidem vs. metotreksatem u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu wzięło udział 94

pacjentów (47 w każdym ramieniu) w wieku od 3 do 17 lat (średnia wieku 10,1±4,0); 57% <12 roku życia), z czynnym MIZS, z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby.

Mając na uwadze rozpatrywane w niniejszej ocenie pytanie kliniczne - dotyczące zastosowania LEF u dzieci z postacią wielostawową MIZS po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu, należy podkreślić, że **do badania Silverman 2005a kwalifikowani byli pacjenci** spełniający kryteria ACR dotyczące młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, mający aktywny przebieg wielostawowej postaci choroby **i nie przyjmujący wcześniej metotreksatu ani leflunomidu.**

Pacjenci badani otrzymywali LEF lub MTX stosowany doustnie przez 16 tygodni; po zakończeniu wstępnej fazy pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia z zachowaniem zaślepienia przez kolejne 32 tygodnie w ramach fazy przedłużenia badania.

W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca leflunomidu zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg, i tak pacjenci ważący:

- < 20 kg otrzymywali 1. dnia dawkę nasycającą 100 mg LEF, a następnie dawkę podtrzymującą 10 mg co drugi dzień;
- między 20 a 40 kg otrzymywali dawkę nasycającą 100 mg LEF na dzień przez dwa pierwsze dni, a następnie dawkę podtrzymującą 10 mg na dzień;
- 40 kg otrzymywali dawkę nasycającą 100 mg LEF przez 3 kolejne dni, a następnie dawkę podtrzymującą 20 mg na dzień.

Dawka metotreksatu wynosiła 0,5 mg/kg na tydzień (maximum, 25 mg na tydzień). Wszyscy pacjenci przyjmowali co najmniej 5 mg folinianu. Podczas trwania badania pacjenci mogli otrzymać do 2. iniekcji dostawowych GKS (heksacetonid triamcynolonu) w dawce pozostawionej w gestii badacza.

Dwoma głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi-30 (tj. osiągających 30% poprawę względem badania wyjściowego, w co najmniej 3 z 6 zmiennych uwzględnionych w zestawie kluczowych miar aktywności choroby u pacjentów z MIZS) oraz Indeks Procentowej Poprawy. Parametry te określone były w ramach badań wyjściowych, a następnie oceniane co 4 tygodnie przez 16 tygodni oraz co 8 tygodni w ciągu 32 tygodni fazy przedłużenia.

Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były odsetek odpowiedzi ACR Pedi-50 oraz ACR Pedi-70 (tj. odpowiednio, 50% i 70% poprawy wg. kryteriów ACR), czas do odpowiedzi ACR Pedi-30, analiza pola powierzchni pod krzywą, średnia zmiana w każdym kluczowym zestawie miar aktywności choroby MIZS oraz stężenia proteiny C-reaktywnej.

Spośród 94 pacjentów poddanych randomizacji, 86 ukończyło 16 tygodni terapii, z których 70 weszło do zaślepionej fazy przedłużenia.

W 16. tygodniu badania, w grupie MTX więcej pacjentów, w porównaniu z LEF, osiągnęło odpowiedź ACR Pedi-30 (89 % vs. 68 %, p=0.02), podczas gdy wartości Indeksu Procentowej Poprawy nie różniły się w sposób znamieny statystycznie między badanymi grupami (średnia 52,9% vs. 44,4%, p=0.18).

W 16. tygodniu badania odpowiedź ACR Pedi-50 odnotowano u 60% pacjentów leczonych LEF i 77% pacjentów otrzymujących MTX (p=0.10), odpowiedź ACR Pedi-70 odpowiednio u 43% i 60% (p=0.14). Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi ACR Pedi-30 wynosiła 52 dni w przypadku LEF i 56 dni w przypadku MTX.

Liczba czynnych chorobowo stawów (*active joint count, AJC*) zmniejszyła się zarówno w grupie LEF, jak i w grupie konwencjonalnej terapii (odpowiednio -8.1±1.0 vs. -8.9±1.0). W obu grupach zaobserwowano też poprawę wyników oceny ogólnej lekarza (odpowiednio -31.5±3.0 vs. -32.1±2.9), oceny ogólnej rodzica (-15.9±3.0 vs. -22±2.9), czy OB (-6.5±1.3 vs. -7.2±1.2). Dla tych wszystkich ww. punktów końcowych zaobserwowane różnice między badanymi grupami **nie osiągnęły istotności statystycznej.**

W obu grupach (LEF vs. MET) zaobserwowano istotne klinicznie obniżenie w wynikach Wskaźnika Niepełnosprawności (*Disability Index*) Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia Dziecka [CHAQ ID] (odpowiednio -0.44 vs. -0.39, wyniki nieistotny statystycznie [p=0.61]).

W 48 tygodniu badania nie było istotnych statystycznie różnic między grupami we Wskaźniku Procentowej Poprawy czy w odsetku osób z odpowiedzią ACR Pedi-30 – głównych punktach końcowych badania, czy odsetku osób z odpowiedzią ACR Pedi-50 i ACR Pedi-70, średniej zmianie od badania wejściowego w głównych zmiennych aktywności choroby, czy stężeniach proteiny C-reaktywnej.

W obu grupach poprawa osiągnięta w 16 tygodniu leczenia utrzymywała się w 48. tygodniu.

INNE ŹRÓDŁA

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania bazach danych zidentyfikowano dodatkowe źródła wiedzy dotyczące skuteczności leflunomidu w populacji chorych z MIZS:

- długoterminowe, jednoramienne, otwarte wstępne badanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa leflunomidu w populacji chorych z wielostawową postacią choroby, przeprowadzone wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją terapii metotreksatem [Silverman 2005b],
- retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z MIZS, oceniający skuteczność leflunomidu w leczeniu dzieci z MIZS stosowanego zgodnie z obowiązującą w Niemczech praktyką kliniczną [Foeldvari 2010],
- publikację analizującą farmakokinetykę aktywnego metabolitu leflunomidu w populacji pediatrycznej z wielostawową postacią MIZS [Shi 2005] – analiza oparta na danych z badań Silverman 2005a i Silverman 2005b,
- dostępne wyłącznie w formie abstraktu podsumowanie wyników przeprowadzonego na populacji azjatyckiej badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leflunomidu w skojarzeniu z MTX u pacjentów z aktywną postacią MIZS [Gao 2003].

Poniżej przedstawiono główne wyniki i konkluzje z ww. publikacji.

Silverman 2005b

Do wstępnej 26-tygodniowej fazy otwartego, jednoramiennego badania, do leczenia leflunomidem włączono 27 pacjentów. Średni czas trwania choroby w momencie kwalifikacji wynosił 7 lat. Wszyscy pacjenci mieli przebieg wielostawowy choroby i otrzymywali MTX przez średnio 36 miesięcy. Po dawce nasycającej, początkowo pacjenci otrzymywali LEF w dawce 10 mg/1.73 m²/dzień, która mogła być zwiększona do 20 mg/1.73 m²/dzień (max 20 mg/d) począwszy od 8. tygodnia.

W badaniu dopuszczane było stosowanie GKS podawanych dostawowo (max. 2 razy w pierwszych 26 tygodniach); przez okres całego badania niedopuszczone było natomiast stosowanie innych DMARD, czy zmiana stosowania NLPZ.

Siedemnastu z 27 włączonych do badania pacjentów (63%) ukończyło wstępną 26-tygodniową fazę leczenia i zostało włączonych do fazy przedłużonej badania (max. 107 tygodni). W 26 tygodniu badania 14 pacjentów (52%) uzyskało odpowiedź ACR Pedi-30 (główny punkt końcowy).

Dziewięciu z 17 pacjentów (53%), którzy weszli w fazę przedłużoną badania zakończyło wszystkie 30 miesięcy terapii przewidzianej w badaniu bądź badanie zakończyło się przed ostatnią wizytą części pacjentów.

Pięciu pacjentów wycofało się ze względu na niemożliwość utrzymania skuteczności terapii, dwóch wycofało zgodę, a jeden wycofał się ze względu na zdarzenia niepożądane.

Stosując analizę LOCF (ang. Last Observation Carried Forward), 65% pacjentów uzyskało odpowiedź ACR Pedi-30 w 1. i 2. roku (odpowiednio w tygodniu 50. i 106) a 53% na koniec badania. Obserwowano również dobre wyniki w odniesieniu do odpowiedzi wg kryteriów ACR Pedi-50 i ACR Pedi-70 (odpowiednio 47% i 24% w 106. tygodniu).

W konkluzjach podkreślono że większość pacjentów z MIZS i z suboptymalną odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją terapii metotreksatem dzięki leczeniu LEF spełniła kryteria odpowiedzi ACR Pedi-30, a uzyskany efekt utrzymywał się przez dłuższy czas u większości pacjentów.

Foeldvari 2010

W ramach badania przeprowadzono retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z MIZS, u których rozpoczęto terapię LEF w okresie między kwietniem 2001 a październikiem 2006.

Do badania włączono 58 pacjentów (33 kobiety i 25 mężczyzn). Czterdziestu ośmiu pacjentów przestawiono z leczenia MTX na leflunomid, głównie ze względu na występujące przy terapii MTX działania niepożądane, a u 10 pacjentów leflunomid został dodany do trwającej terapii MTX. Średni czas terapii LEF wynosił 1,45 lat. Średnia liczba obrzękniętych stawów zmniejszyła się z 1,40 na początku terapii LEF do 0,60 przy ostatniej ocenie, podczas gdy średnia liczba tkliwych stawów zmniejszyła się odpowiednio z 1,83 do 0,29. Poprawę obserwowano również przy ocenie z zastosowaniem Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (CHAQ), bólu oraz wskaźników dobrego samopoczucia. Przy ostatniej ocenie, 44,8% pacjentów kontynuowało terapię LEF, 29,3% przerwało leczenie LEF ze względu na remisję, a pozostali pacjenci zaprzestali terapii LEF ze względu na działania niepożądane (22,4%) lub z innych przyczyn.

W konkluzji autorzy badania stwierdzili, że terapia leflunomidem, w warunkach jak stosowana w ocenianej praktyce klinicznej była dobrze tolerowana i pozwalała osiągnąć znaczną poprawę w punktach zdrowotnych dotyczących sprawności stawów i sprawności funkcjonalnej u dzieci z MIZS. Około 30% pacjentów uzyskało remisję podczas leczenia leflunomidem. Tym samym autorzy opracowania uznali LEF za bezpieczną i skuteczną alternatywę dla pacjentów z MIZS, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na monoterapię MTX.

Shi 2005

W celu ustalenia modelu populacyjnej farmakokinetyki (PPK) aktywnego metabolitu leflunomidu u pacjentów z MIZS oraz określenia właściwego dawkowania leku w populacji pediatrycznej wykorzystano dane z badań Silverman 2005a i Silverman 2005b. Przeprowadzona analiza na 674 próbkach uzyskanych od 73 pacjentów w wieku 3–17 wykazała, że masa ciała słabo koreluje po podaniu doustnym z klirensiem ($CL/F=0.020 \cdot [WT/40]^{0.430}$), zaś mocno koreluje z objętością dystrybucji ($V/F=5.8 \cdot [WT/40]^{0.769}$). Stężenie w stanie stacjonarnym metabolitu LEF w MIZS porównano dla różnych schematów dawkowania leku przy użyciu symulacji Monte–Carlo. Aby w populacji pediatrycznej z MIZS uzyskać porównywalne stężenie w stanie stacjonarnym metabolitu LEF jak w populacji dorosłych pacjentów z RZS, stosowane dawki LEF powinny być stopniowo dostosowywane w zależności od wagi: 10 mg/d w przypadku pacjentów o wadze 10–20 kg, 15mg/d (w rzeczywistości 10 i 20 mg stosowanych na przemian), w przypadku pacjentów 20–40 kg oraz 20 mg/d w przypadku pacjentów >40 kg.

Gao 2003

Celem badania Gao 2003 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leflunomidu w skojarzeniu z MTX u pacjentów z aktywną postacią MIZS w porównaniu do monoterapii MTX. Zgodnie z projektem dozwolone do stosowania w trakcie trwania badania leki obejmowały NLPZ oraz niskie dawki prednizonu. Ocena kliniczna obejmowała: liczbę tkliwych oraz obrzękniętych stawów, indeksy stawowe dotyczące obrzękniętych oraz tkliwych stawów, ogólną ocenę funkcji stawów, ocenę lekarza oraz rodzica, OB. Oraz stężenie proteiny C-reaktywnej. Do badania włączono 40 pacjentów (21 do grupy LEF+MTX i 19 do grupy MTX).

Skuteczności i bezpieczeństwo badanej interwencji oceniane były odpowiednio w 12. i 26. tygodniu. Odsetek średniej poprawy w grupie terapii skojarzonej (LEF+MTX) w 12. i 26 tyg. badania wyniósł odpowiednio 39,6% i 71,9%, podczas gdy w grupie monoterapii MTX wyniósł odpowiednio 27,5% oraz 49%; różnica między grupami była istotna statystycznie ($p<0,01$). Średni odsetek remisji w grupie terapii skojarzonej wyniósł w 12. i 26. tygodniu badania odpowiednio 4,76% i 38,10%, podczas gdy w grupie monoterapii MTX wyniósł odpowiednio 0%, 0%. Zaobserwowana poprawa kliniczna w grupie terapii skojarzonej LEF+MTX była istotnie większa w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię MTX ($p<0,01$).

W wnioskach autorzy badania stwierdzili, że terapia leflunomidem skojarzonym z metotreksatem u pacjentów z aktywnym MIZS była skuteczniejsza od monoterapii metotreksatem, jak również bezpieczna i dobrze tolerowana.

UWAGA: Wyniki badania opublikowane są w języku chińskim co uniemożliwia weryfikację informacji podanych w przytoczonym wyżej abstrakcie, czy też ocenę jakości i wiarygodności badania Gao 2003. Mając na uwadze powyższe należy zachować ostrożności w interpretacji wyników tego badania.

7.3. Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań/publikacji, które nie zostały uwzględnione w raporcie AOTM-OT-434-8/2013.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

AHRQ 2011 (Kemper 2011)

W odniesieniu do porównania bezpieczeństwa między ocenianymi w przeglądzie systematycznym Kemper 2011 interwencjami, tylko trzy badania RCT porównywały bezpośrednio dwa leki modyfikujące przebieg choroby: 2 porównywały penicylaminę do hydroksychlorochiny, a jedno (Silverman 2005a) porównywało **leflunomid z metotreksatem**. Częstość występowania i typ zdarzeń niepożądanych nie różnił się między badanymi grupami w tych badaniach. Wysokie zróżnicowanie między badaniami w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych wykluczało możliwość porównania częstości występowania oraz typów zdarzeń niepożądanych między różnymi DMARD.

BADANIA Z RANDOMIZACJA

Silverman 2005a

Na podstawie wyników badania Silverman 2005a, częstość występowania oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobne, z zastrzeżeniem, że dawki stosowane u pacjentów z niższą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w obu grupach analizowanych w badaniu Silverman 2005a obejmowały objawy ze strony przewodu pokarmowego, bóle głowy oraz objawy w obrębie jamy nosowo-gardłowej.

Podwyższenie stężenia aminotransferaz występowało częściej w przypadku grupy leczonej MTX w porównaniu do grupy otrzymującej LEF, zarówno w początkowej fazie badania jak i w fazie przedłużenia badania.

W pierwszych 16 tygodniach badania 4 pacjentów wycofało się z udziału w badaniu ze względu na zdarzenia niepożądane: w każdej z grup jeden pacjent doznał zaburzeń czynności wątroby, u jednego pacjenta leczonego LEF wystąpiła przyłuszczyca (*parapsoriasis - lichenoid pityriasis*), zaś jeden pacjent otrzymujący LEF miał chorobę Leśniowskiego-Crohna, która została uznana za niezwiązaną z podawanym leczeniem.

Ciężkie związane z leczeniem zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 pacjentów otrzymujących LEF (6%) – podejrzenie salmonellozy, odstępujące od normy wyniki funkcji wątroby i przyłuszczyca. W grupie MTX nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały rzadziej w grupie pacjentów o wadze do 40 kg. W grupie LEF, związane z terapią zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 z 8 pacjentów ważących < 20 kg (50%), 11 z 19 ważących między 20 a 40 kg (58%) oraz 15 z 20 ważących > 40 kg (75 %). Odpowiednie wartości dla grupy MTX wyniosły 2 z 8 (25%), 6 z 13 (46%) oraz 13 z 26 (50%).

Podwyższone stężenia AIAT przekraczały 1.2-krotnie górną granicę normy u 7 pacjentów w grupie LEF (15 %) i 15 pacjentów w grupie MTX (32%). Podwyższone stężenia AIAT 3-krotnie przekraczały górną granicę normy u 3 pacjentów w grupie MTX (wszyscy z wagą ≤40 kg lub mniej: 1 osoba o wadze <20 kg i dwie o wadze między 20 a 40 kg), oraz u jednego pacjenta w podgrupie o najwyższej wadze leczonego LEF.

Żadna z terapii nie wiązała się z klinicznie istotną zmianą w funkcji nerek, występowaniu neutropenii, trombocytopenii. W każdej z grup u jednego pacjenta wystąpiła leukopenia, która ustąpiła przy dalszej terapii.

W fazie przedłużenia badania, 5 pacjentów w grupie MTX wycofało się z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (1 pacjent - zaburzenia żołądkowo-jelitowe, 1 pacjent - infekcja wirusowa, 3 pacjentów – zaburzenia czynności wątroby; podobnie z grupy LEF wycofał się 1 pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelit.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u jednego pacjenta z grupy LEF (dotyczyło to pacjenta z wrzodziejącym zapaleniem jelit) oraz u 4 pacjentów z grupy MTX (1 osoba zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, 1 – zaburzenia żołądkowo-jelitowe, 1 – zaburzenia czynności wątroby, 1 – nudności i wymioty). Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w grupie LEF (12 z 33 pacjentów, 36%) i MTX (15 z 37 pacjentów – 41%).

Stężenia AIAT 1.2-krotnie przekraczające górną granicę normy odnotowano odpowiednio u 5 pacjentów w grupie LEF (15 %) i 11 pacjentów w grupie MTX (30%). Stężenia AIAT 3-krotnie przekraczające górną granicę normy stwierdzono u 3 pacjentów w grupie MTX (8%).

INNE ŹRÓDŁA

Silverman 2005b

W okresie całego badania Silverman 2005b oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo LEF w populacji chorych z wielostawową postacią choroby i suboptymalną odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją terapii metotreksatem odnotowano ogółem 307 zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych u 26 pacjentów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niezależnych od przyczyny należał ból głowy (50%/pacjento-lat), infekcje (50%/pacjento-lat), ból brzucha (32%/pacjento-lat) oraz biegunka i nudności (każde 29%/pacjento-lat). Większość infekcji dotyczyła łagodnych w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych. Infekcje były przyczyną czasowego przerwania terapii LEF u dwóch pacjentów: jednego ze względu na cellulitis wymagający podania dożylnych antybiotyków i jednego z półpaścem.

Foeldvari 2010

W badaniu Foeldvari 2010 leflunomid był ogólnie dobrze tolerowany. Przejściowe wzrosty stężeń wątrobowych transaminaz odnotowano u 9 pacjentów (15%), jakkolwiek żaden z pacjentów nie wymagał przerwania leczenia z tego tytułu. W grupie tych pacjentów tymczasowo zredukowano dawkę dzienną do czasu normalizacji parametrów. U 13 pacjentów (22,4%), którzy przerwali leczenie leflunomidem ze względu na działania niepożądane, 5 zrezygnowało ze względu na biegunkę, 4 – ze względu na ból nadbrzusza i nudności, 2 – z powodu bólu głowy i po jednym z pacjentów odpowiednio z powodu osłabienia oraz nadciśnienia tętniczego. Pacjent, u którego wystąpiło nadciśnienie tętnicze otrzymywał leflunomid w skojarzeniu z metotreksatem. Autorzy zaznaczyli, że choć grupy były nieliczne, tolerancja leczenia wydawała się gorsza w przypadku pacjentów otrzymujących terapię LEF skojarzoną z MTX, w porównaniu do ogólnej populacji badanych, otrzymującej leflunomid lub pacjentów otrzymujących leflunomid w skojarzeniu z innym DMARD.

Gao 2003

Bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej LEF+MTX w porównaniu do monoterapii MTX oceniano obserwując reakcje błony śluzowej, skóry, przewodu pokarmowego, systemu nerwowego, zmian hematologicznych, funkcji nerek i wątroby. W badaniu Gao 2003 nie stwierdzono między grupami istotnych statystycznie różnic (9,5% vs 5,3%) w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych. Działania niepożądane obejmowały leukocytopenię oraz podwyższenie aminotrasferaz. W większości przypadków był łagodne i znośne.

INFORMACJE UZUPEŁNIAJĄCE

Odnotowane w badaniach zdarzenia niepożądane odzwierciedlają zapisy charakterystyk produktów leczniczych zawierających leflunomid, zgodnie z którymi najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo -plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AIAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających leflunomid (Arava, Leflunomide medac i Leflunomide Sandoz), na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r., poz. 79).

Zgodnie z ww. obwieszczeniem produkty lecznicze zawierające leflunomid (Arava, Leflunomide medac i Leflunomide Sandoz) są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* w następujących wskazaniach: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów. Zakres wskazań pozarejestacyjnych obejmuje: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.

Tabela 15. Finansowanie produktów leczniczych zawierających leflunomid w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79]

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826	51,84	64,02	60,50	ryczałt	6,72
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925	101,52	120,19	120,19	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	4037353010604	48,49	60,50	60,50	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	4037353010628	96,98	115,42	115,42	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	4037353015388	72,74	88,52	88,52	ryczałt	3,20
Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990858651	102,60	121,32	121,00	ryczałt	3,52

8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach (komunikaty DGL).

Wartość refundacji ceny preparatów zawierających leflunomid (Arava, Leflunomide medac i Leflunomide Sandoz) wyniosła ok. 10,0 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty 10,5 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń-maj 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 4,3 mln zł.

Uwaga: Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestacyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli „młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu”, stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Tabela 16. Wartość refundacji cen leków zawierających leflunomid według kodów EAN w latach 2014-2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń – maj)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)
Arava, tabl. powł., 10 mg	5909990977826	6 001	346 893,07	6 416	368 171,16	2 916	167 254,80
Arava, tabl. powł., 20 mg	5909990977925	55 617	6 557 712,43	51 861,93	6 109 853,18	19 400	2 269 782,00
Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	4037353010604	3 355	193 462,92	5 376	308 131,20	2 770	158 746,60
Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg	4037353010628	16 659	1 975 682,47	19 227	2 265 081,40	8 714	995 810,24
Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	4037353015388	2 204	193 022,08	5 928	519 142,26	3 143	270 576,41
Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	5909990858651	5 824	691 219,64	7 553	889 824,36	3 910	460 654,32
Razem:		89 660	9 957 992,61	96 361,93	10 460 203,56	40 853	4 322 824,37

Źródła:

Komunikat DGL z dnia 24 sierpnia 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - maj 2016)Komunikat DGL z dnia: 23 marca 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2015)Komunikat DGL z dnia 24 czerwca 2015 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2014)

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leflunomidu we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu).

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportu nr: AOTM-OT-434-8/2013.

Raport nr AOTM-OT-434-8/2013 został uaktualniony poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL.

Problem zdrowotny

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Rozwija się w wyniku reakcji immunologicznej zależnej od czynników środowiskowych (zwłaszcza infekcyjnych) u osób genetycznie predysponowanych.

Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek.

MIZS różni się od RZS u osób dorosłych m.in. częstszym uogólnieniem procesu chorobowego czy zaburzeniami rozwojowymi w wyniku niekorzystnego wpływu choroby na rozwój kości i stawów. Może prowadzić do kalectwa i niepełnosprawności, która trwa także w życiu dorosłym, a nawet śmierci w przypadku agresywnego przebiegu.

Według różnych źródeł częstość występowania MIZS waha się znacznie między krajami, co może wynikać z obecności różnych czynników środowiskowych oraz predyspozycji genetycznych danej populacji. W Polsce brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, te dostępne wskazują, że liczba nowych zachorowań na MIZS wynosi 7/100 000 dzieci rocznie.

Oceniana technologia medyczna

Wśród ocenianych leków zawierających substancję czynną leflunomid znajdujących się na wykazie leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r., stosowanych obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu: MIZS (postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji MTX) można wyróżnić:

- Arava, tabl. powł.: 10 mg (EAN: 5909990977826) oraz 20 mg (5909990977925),
- Leflunomide medac, tabl. powł.: 10 mg (EAN: 4037353010604), 20 mg (EAN: 4037353010628), 15 mg (EAN: 4037353015388),
- Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg (EAN: 5909990858651).

Zgodnie z aktualnym na dzień przekazania opracowania Obwieszczeniem MZ wszystkie powyższe leki refundowane są w części swoich zarejestrowanych wskazań (czyli w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów). Dodatkowo są także refundowane w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.

Skuteczność praktyczna i kliniczna

Nie odnaleziono badań/publikacji, które nie zostały uwzględnione w raporcie AOTM-OT-434-8/2013.

Do opracowania ostatecznie włączono jeden przegląd systematyczny sporządzony na zlecenie AHRQ. Jedynym odnośnym badaniem włączonym do przeglądu było wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną - **Silverman 2005a**, porównujące skuteczność leczenia leflunomidem u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów względem terapii metotreksatem. Do badania kwalifikowani byli pacjenci spełniający kryteria ACR dotyczące młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, mający aktywny przebieg wielostawowej postaci choroby i nieprzyjmujący wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. Ostatecznie do badania włączono 94 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat z czynnym MIZS.

W 16. tygodniu badania, w grupie MTX więcej pacjentów, w porównaniu z LEF, osiągnęło odpowiedź ACR Pedi-30 (89 % vs. 68 %, $p=0.02$), podczas gdy wartości Indeksu Procentowej Poprawy nie różniły się w sposób znamieny statystycznie między badanymi grupami (średnia 52,9% vs. 44,4%, $p=0.18$).

W 16. tygodniu badania odpowiedź ACR Pedi-50 odnotowano u 60% pacjentów leczonych LEF i 77% pacjentów otrzymujących MTX ($p=0.10$), odpowiedź ACR Pedi-70 odpowiednio u 43% i 60% ($p=0.14$). Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi ACR Pedi-30 wynosiła 52 dni w przypadku LEF i 56 dni w przypadku MTX.

W 48 tygodniu badania nie było istotnych statystycznie różnic między grupami we Wskaźniku Procentowej Poprawy czy w odsetku osób z odpowiedzią ACR Pedi-30 – głównych punktach końcowych badania, czy odsetku osób z odpowiedzią ACR Pedi-50 i ACR Pedi-70, średniej zmianie od badania wejściowego w głównych zmiennych aktywności choroby, czy stężeniach proteiny C-reaktywnej.

W wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed i Cochrane Library Clinical Trials nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności leflunomidu w leczeniu dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, opublikowanych po 2009 r. Również w bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov nie odnaleziono informacji o toczącym się, czy planowanym badaniu w takim zakresie.

O ile skuteczność leflunomidu w leczeniu RZS u dorosłych została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, tak dla populacji pediatrycznej z MIZS dostępna jest mniejsza liczba badań.

W długoterminowym, jednoramiennym, otwartym badaniu w populacji dzieci z wielostawową postacią choroby, z suboptymalną odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją terapii metotreksatem Silverman 2005b wykazano dobrą odpowiedź na leczenie leflunomidem.

Autorzy publikacji Gao 2003 odnieśli się w badaniu do możliwości stosowania terapii skojarzonej leflunomidem z metotreksatem w porównaniu do monoterapii metotreksatem. Odnotowali istotną statystycznie różnicę w odsetku odpowiedzi na korzyść terapii skojarzonej.

Bezpieczeństwo

Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym ból nadbrzusza, dyspepsję, biegunkę oraz zapalenie żołądka. Inne często występujące działania niepożądane dotyczą bólu głowy, wysypki oraz alopecji. Zaburzenia funkcji wątroby występują rzadziej przy leflunomidzie w porównaniu do metotreksatu. Istnieje podwyższone ryzyko przy stosowaniu terapii skojarzonej z metotreksatem.

Zalecane jest okresowe monitorowanie parametrów krwi oraz czynności wątroby.

Ze względu na teratogenne działanie leflunomidu zalecane jest wykluczenie ciąży przed rozpoczęciem terapii oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z ww. obwieszczeniem produkty lecznicze zawierające leflunomid (Arava, Leflunomide medac i Leflunomide Sandoz) są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w następujących wskazaniach: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów. Zakres wskazań pozarejestacyjnych obejmuje: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.*

Zgodnie z komunikatami DGL wartość refundacji leków zawierających leflunomid we wszystkich refundowanych wskazaniach (Arava, Leflunomide medac i Leflunomide Sandoz) wyniosła ok. 10,0 mln zł w 2014 r., w roku 2015 wzrosła do kwoty 10,5 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń-maj 2016 r. przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 4,3 mln zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianych technologii medycznych

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje kliniczne opublikowane od 2013 r. (ACR 2013, PTR 2013) dotyczące leczenia MIZS. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (PTR 2013) nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania leflunomidu. Rekomendacja ACR 2013 dotycząca leczenia MIZS zaleca stosowanie metotreksatu lub leflunomidu w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów bez cech zapalenia uogólnionego lub po niepowodzeniu monoterapii NLPZ lub glikokortykosteroidów. Zalecenia nie odnoszą się do stosowania leflunomidu po niepowodzeniu metotreksatu.

W opracowaniu Agencji z 2013 r. (AOTM-OT-434-8/2013) odnaleziono polskie zalecenia z 2011 r. dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w reumatologii wieku rozwojowego, w ramach których przedstawiono rekomendacje odnośnie diagnostyki i terapii chorób reumatycznych w wieku rozwojowym (w tym MIZS) zgodne ze stanowiskiem EULAR i ACR, a także uzgodnione z członkami Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Zalecenia polskie nie odnoszą się w strategii terapeutycznej w wielostawowej postaci MIZS do stosowania leflunomidu. Przy ciężkim lub nawrotowym przebiegu wielostawowej postaci MIZS wskazywane są: inhibitory TNF oraz konieczność zastosowania innego DMARD (sulfasalazyny, cyklosporyny, azatiopryny), w skojarzeniu z lub bez iniekcji dostawowych steroidów np. prednizonu.

Pozostałe włączone do opracowania AOTM-OT-434-8/2013 rekomendacje (GKJR 2012, ACR 2011, RACGP 2009), na podstawie dostępnych dowodów (w tym w szczególności dobrej jakości badania Silverman 2005a), uwzględniają w algorytmie postępowania w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zastosowanie leflunomidu jako opcji terapeutycznej dla ocenianej grupy pacjentów. We wszystkich wytycznych metotreksat jest spośród DMARD lekiem pierwszego wyboru w strategii terapeutycznej postaci wielostawowej MIZS.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatów zawierających substancję czynną leflunomid w leczeniu MIZS.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
AHRQ 2011	Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, Irvine RJ, Kendrick A. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness Review; 28. 2011 http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/108/752/CER28_JuvenileArthritis_20111006.pdf
Silverman 2005a	Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.
Silverman 2005b	Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):554-62.
Foeldvari 2010	Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. J Rheumatol. 2010 Aug 1;37(8):1763-7.
Shi 2005	Shi J, Kovacs SJ, Wang Y, Ludden TM, Bhargava VO. Population pharmacokinetics of the active metabolite of leflunomide in pediatric subjects with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. J Pharmacokinetic Pharmacodyn. 2005 Aug;32(3-4):419-39.
Gao 2003	Abstrakt: Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003 Jun;41(6):435-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14748999
Pozostałe publikacje	
ChPL Leflunomide Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomide Sandoz
ChPL Arava	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava
ChPL Leflunomid Medac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomid Medac
Smolewska 2011	Smolewska E., Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [w:] Wie ka Interna t. Reumatologia, red. M. Puszczewicz, Warszawa 2011, Medical Tr bune Polska, s. 89-96.

11. Załączniki

11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

- Raport nr: AOTM-OT-434-8/2013 – Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. „Leflunomid we wskazaniu: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu”. Warszawa, wrzesień 2013 r.

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania – Pubmed – data wyszukania: 29.08.2016 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	leflunomid*	2 032
2.	arava	2 164
3.	#1 OR #2	2 180
4.	Arthritis, Juvenile Rheumatoid [Mesh]	9 047
5.	Still's disease[Title/Abstract]	1 648
6.	Arthritides[Title/Abstract]	1 259
7.	Arthritis[Title/Abstract]	149_593
8.	#5 OR #6 OR #7	151 031
9.	juvenile[Title/Abstract]	61 649
10.	pediatric*[Title/Abstract]	221 335
11.	paediatric*[Title/Abstract]	49 298
12.	children*[Title/Abstract]	868 134
13.	childhood*[Title/Abstract]	202 472
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 158_425
15.	#8 AND #14	12_766
16.	#4 OR #15	15 029
17.	#3 AND #16	43
18.	DMARD*[Title/Abstract]	3 330
19.	disease-modifying[Title/Abstract] AND antirheumatic[Title/Abstract] AND (drug[Title/Abstract] OR drugs[Title/Abstract])	2 944
20.	#18 OR #19	4 698
21.	#3 OR #20	6 467
22.	#21 AND #16	269
23.	("Guidelines"[MeSH]) OR ("Guideline "[Publication Type]) OR ("Practice Guideline "[Publication Type]) OR ("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type]) OR (guideline*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract])	475 412
24.	#22 AND #23	23
25.	randomized controlled trial[Publication Type]	417_910
26.	controlled clinical trial[Publication Type]	503 748
27.	randomized controlled trials[Title/Abstract]	35_327
28.	random allocation[Title/Abstract]	1_318
29.	double blind method[Title/Abstract]	424
30.	single blind method[Title/Abstract]	77
31.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	538_396

Numer	Zapytanie	Liczba
32.	#22 AND #31	19
33.	registry[Title/Abstract] OR registries[Title/Abstract] OR register[Title/Abstract] OR registers[Title/Abstract]	130 817
34.	#22 AND #33	33

Tabela 18. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library – data wyszukania: 29.08.2016 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	leflunomid*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	302
2.	leflunomide:ti,ab,kw	352
3.	Arava:ti,ab,kw	10
4.	#1 or #2 or #3	355
5.	DMARD*.ti,ab,kw	858
6.	"Disease-modifying antirheumatic drugs":ti,ab,kw	364
7.	#5 or #6	1 011
8.	#4 or #7	1 233
9.	Juvenile Idiopathic Arthritides	2
10.	Juvenile Idiopathic Arthritis	285
11.	polyarthritis:ti,ab,kw	297
12.	arthritis:ti,ab,kw	13 052
13.	#11 or #12	13 136
14.	juvenile:ti,ab,kw	1 907
15.	pediatric:ti,ab,kw	25 942
16.	child*.ti,ab,kw	109 103
17.	Adolescen*.ti,ab,kw	108 712
18.	#14 or #15 or #16 or #17	184 215
19.	#13 and #18	1 792
20.	#9 or #10 or #18	184 215
21.	#8 and #20	142
22.	#21 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	39
23.	#21 in Other Reviews	6
24.	#21 in Trials	89
25.	#21 in Technology Assessments	4
26.	#21 in Economic Evaluations	3
27.	#21 in Cochrane Groups	1