



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 leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr OT.4221.33.2022
(Aneks do opracowania nr: OT 4321.35.2019)

Data ukończenia: 06.07.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców *nie dotyczy*.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: *nie dotyczy*.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności *nie dotyczy*.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Opinie ekspertów.....	6
4. Wskazanie dowodów naukowych	8
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
4.2. Opis badań włączonych do analizy	8
4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	9
4.4. Podsumowanie	11
5. Źródła.....	13
6. Załączniki.....	14
6.1. Wykaz leków zawierających leflunomid finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.35.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 255/2019 (nr w BIP 255/2019) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej leflunomid we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania, znajduje się w załączniku 6.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu, w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.06.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed);
- Cochrane Library;
- 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).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: leflunomid, juvenile idiopathic arthritis, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, polyarthritis, juvenile rheumatoid arthritis.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono nowych dokumentów opisujących rekomendacje w leczeniu wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Poniżej przedstawiono wytyczne opisane w poprzednim raporcie, tj. ACR 2019.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<u>American College of Rheumatology</u> <u>2019</u>	(...) po niepowodzeniu terapii MTX lub blokerem TNF warunkowo zaleca się stosowanie abataceptu i tocilizumabu, jako biologicznych opcji DMARD; myklofenolan, leflunomid lub cyklosporyna zalecane są jako alternatywne opcje niebiologiczne

3. Opinie ekspertów

W trakcie przygotowania niniejszego raportu Agencja zwróciła się do 3 ekspertów z prośbą o informacje dotyczące liczebności populacji chorych w Polsce oraz stosowane w omawianym wskazaniu terapie. Uzyskano odpowiedź od jednej ekspertki – Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii, Brygidy Kwiatkowskiej. Została ona przedstawiona poniżej.

Które substancje czynne dostępne na polskim rynku są stosowane w populacji pacjentów chorych na MIZS – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub MIZS wielostawowa w przypadku nietolerancji metotreksatu?

Tabela 2. Aktualnie stosowane technologie medyczne w MIZS, postaci wielostawowej, w przypadku niepowodzenia terapii lub nietolerancji metotreksatu

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
sulfasalazyna	25%	refundowana	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p><i>Aktualne rekomendacje:</i> <i>Ringold S et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for NonSystemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870</i></p>
chlorochina	5%	refundowana	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
hydroksychlorochina	5%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
cyklosporyna	5%	refundowana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
etanercept	5%	program lekowy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
adalimumab	15%	program lekowy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
tocilizumab	10%	program lekowy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Proszę oszacować liczbę osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowaną liczbę, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane są produkty lecznicze zawierające leflunomid. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.

Tabela 3. Liczebność populacji chorych z MIZS

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których leflunomid jest stosowany	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)	7000-8000 chorych	600-700 chorych	0,5%	poniżej
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	700-800 chorych	60-80 chorych	1%	poniżej

„Powyższe szacowanie liczby pacjentów z MIZS oparte jest na założeniach, że chorobowość MIZS w Polsce jest szacowana na 100 /100 000 dzieci i młodzieży (do 16 r.ż), wg GUS liczba osób do 18 r.ż wynosi ok.7 mln.

% przypadków MIZS wielostawowe seronegatywne (RF-) jest szacowany na 15%, MIZS wielostawowe seropoztywne (RF+) 5% zatem liczba pacjentów razem: ok.1400- 1600 chorych.

Nieskuteczność leczenia kLMPCH (główny lek Metotreksat) to ok. 50%: 700 - 800 chorych.

Roczna zapadalność na MIZS w Europie jest szacowana na 8,3 /100 000, zatem w Polsce ok 600-700 / rok, zapadalność na postać wielostawową RF- i wielostawową RF+ 120-150 /rok. Należy przewidywać, że 50% nowych przypadków nie odpowie na kLMPCH – ok. 60-80 pacjentów

Cakan M, Ayaz NA, Karadag SG, Tanatar A. The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. *North Clin Istanb.* 2019 Nov 14;7(2):118-123.

Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar;81(2):112-7.

Ringold S et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870”

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających leflunomid w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów - postaci wielostawowa, po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2019 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.35.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Dzieci i młodzież (<18 lat) ze stwierdzonym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o postaci wielostawowej.

Interwencja: Leflunomid stosowany po niepowodzeniu terapii lub w przypadku wykazanej nietolerancji metotreksatu.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leflunomidu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu lub abstraktu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 publikacje – badanie retrospektywne Ayaz 2019 (publikacja pełnotekstowa), i opis serii przypadków Raja 2020 (abstrakt konferencyjny) - oceniające leflunomid w populacji pacjentów ze stwierdzonym MIZS.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ayaz 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Badanie retrospektywne na podstawie danych medycznych. Nie wskazano źródła danych medycznych, autorzy badania pochodzą z tureckich ośrodków medycznych Dane z :01.2016-01.2019, Interwencja: leflunomid po nieudanej terapii metotreksatem lub sulfasalazyną Dawkowanie - masa ciała: 20 kg - 10 mg LFN co drugi dzień; >20 - <40 kg - 10 mg LFN codziennie; >40 kg - 20 mg LFN codziennie;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dzieci między 0-18 r.ż z rozpoznaniem młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów pacjenci przyjmujący leflunomid między styczniem 2016 a styczniem 2019 r. <u>Liczba pacjentów</u> 38 łącznie 17 płci męskiej, 21 płci żeńskiej 24 pacjentów mających przetrwałe nielicznostawowe MIZS 11 pacjentów z MIZS postacią wielostawową 2 pacjentów z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien 1 pacjent z łuszczycowym zapaleniem stawów	Liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) Odczyn Biernackiego (ESR) Białko C-Reaktywne (CRP) Ocena aktywności przebiegu Młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów mierzona za pomocą skali JADAS7 Bezpieczeństwo

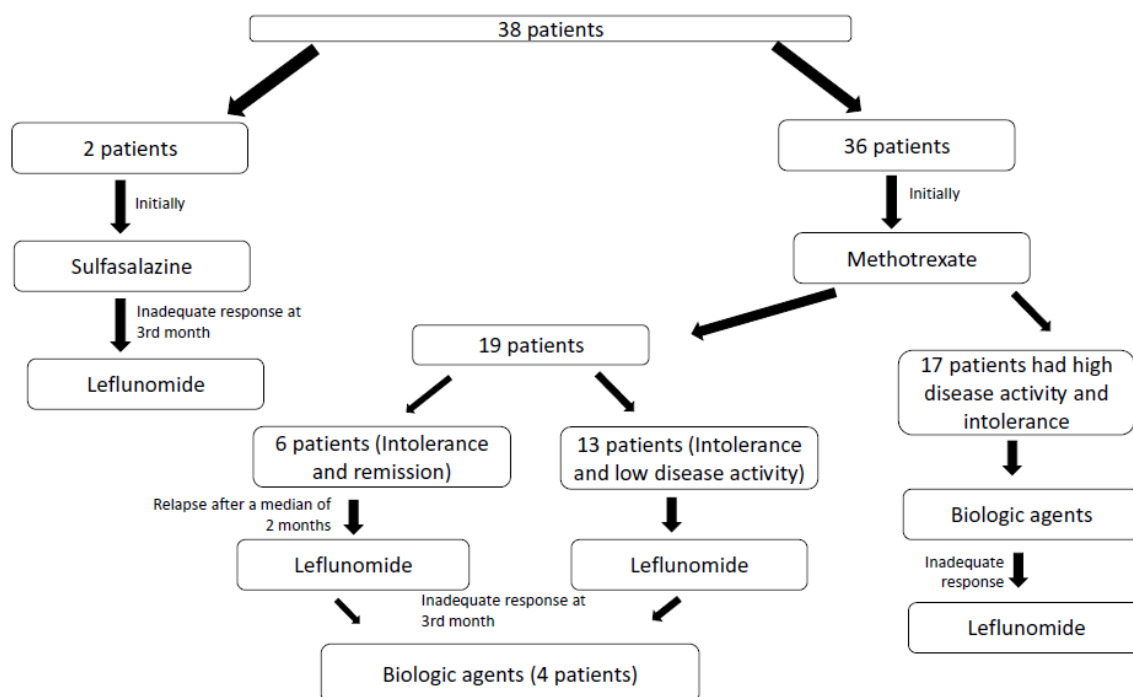
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Raja 2020 Źródło finansowania: brak informacji	Opis serii przypadków, oceniający bezpieczeństwo stosowania leflunomidu w monoterapii i jako terapii skojarzonej u pakistańskich dzieci Interwencja: Leflunomid w monoterapii lub w skojarzeniu - maksymalna dawka 1 mg/kg/d Leflunomid mógł być podawany w skojarzeniu z: hydroksychlorochiną, azatiopryną, metotreksatem, tocilizumabem i/lub etanerceptem	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci i młodzież 2-16 lat W momencie włączenia do badania pacjenci spełniają kryteria ILAR dla wielostawowej MIZS; 	<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) Poziom krwinek Poziom transaminaz

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Ayaz 2019

W badaniu Ayaz 2019 analizowano dane medyczne dotyczące pacjentów ze stwierdzonym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS). Do badania włączono pacjentów którzy po 3 miesiącach niewystarczająco odpowiedzieli na leczenie metotreksatem lub sulfasalazyną, w związku z czym do terapii włączano leflunomid. U pacjentów leczonych metotreksatem, którzy po 3 miesiącach terapii mieli umiarkowaną lub wysoką aktywność MIZS, w pierwszej kolejności rozpoczynano terapię biologiczną. Gdy terapia lekami biologicznymi nie przynosiła wystarczających efektów do leczenia włączano leflunomid.

Do badania włączono 38 pacjentów, mediana: wieku, wystąpienia pierwszych objawów, diagnozy i aktualnego wieku; wynosiła odpowiednio: 10,5 lat (zakres: 1-16), 11 (zakres: 1-16) i 15 (zakres: 5-16). 11 pacjentów miało postać wielostawową MIZS. 36 pacjentów było leczonych metotreksatem (dawka 15 mg/ m²/na tydzień, podawany podskórnie) i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a 2 pacjentów leczono sulfasalazyną. Ponadto, 20 pacjentów otrzymało krótkoterminową steroidową terapię pomostową (dawka 1-2 mg/kg/dobę; dawka była stopniowo zmniejszana i zaprzestawano jej stosowania w ciągu 1 miesiąca). Schemat leczenia wszystkich włączonych do badania pacjentów przedstawiony został na rysunku poniżej.



Rysunek 1 Schemat leczenia pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w badaniu Ayaz 2019

Aktywność MIZS oceniano za pomocą wskaźnika aktywności choroby JADAS71

Skala JADAS71 polega na oszacowaniu aktywności choroby MIZS, na podstawie oceny 4 zmiennych:

- całkowita ocena aktywności choroby wg lekarza (0–10 VAS),
- ocena samopoczucia przez pacjenta/rodzica/opiekuna (0–10 VAS),
- liczba stawów z czynnym zapaleniem [w zależności od liczby ocenianych stawów stosuje się 3 wersje skali: JADAS 10 (zakres 0–40 pkt), JADAS 27 (zakres 0–57 pkt) lub JADAS 71 (zakres 0–101 pkt)],
- OB przeliczany na wyniki w zakresie 0–10 pkt, gdzie OB <20 mm = 0 pkt; przy OB 20–120 mm wartość oblicza się wg wzoru: $(OB \text{ w mm/h} - 20)/10$; OB >120 mm = 10 pkt).¹

Charakterystyka populacji

Diagnoza

U pacjentów w momencie diagnozy mediana liczby białych krwinek (WBC) wynosiła 11 700 (7 400–18 000) $\times 10^3/\text{mm}^3$. Mediana Odczynu Biernackiego (OB) wynosiła 28 (3–60) mm/h, natomiast mediana poziomu białka C-reaktywnego (CRP) wynosiła 11,4 mg/dL (0,4–56). Mediana wyniku zgodnego ze skalą JADAS71 w chwili diagnozy wynosiła 13 (4–35).

Leczenie metotreksatem – remisja lub niska aktywność choroby (n=19)

U 6 pacjentów wykazano nietolerancję metotreksatu i remisję, u 13 nietolerancję metotreksatu i niską aktywność choroby. W momencie rozpoczęcia terapii leflunomidem mediana (min-max) WBC wyniosła: 9 600 (7400-16000) $\times 10^3/\text{mm}^3$ (norma: 3,5 do 9,0 $\times 10^3/\text{mm}^3$), mediana poziomu OB wynosiła 14 (10–28) mm/h (norma 1-10mm/h dla kobiet i 3-15mm/h dla mężczyzn), mediana poziomu CRP wynosiła 5,8 (przedział 2-9,2) norma poniżej 5 mg/l. Mediana wyniku w skali JADAS71 wynosiła 1,1 (1,1-2).

W trzecim miesiącu od rozpoczęcia terapii leflunomidem, 15 pacjentów uzyskało remisję, natomiast 4 pacjentów miało nieadekwatną odpowiedź na leczenie leflunomidem, w związku z czym rozpoczęto leczenie biologiczne: enterceptem (n=3) lub adalimumabem (n=1). Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 12 (zakres 6-24) miesięcy.

Leczenie metotreksatem - wysoka aktywność choroby lub nietolerancja (n=17).

Spośród pozostałych 17 pacjentów, 10 miało umiarkowaną aktywność choroby, a 7 chorobę o wysokiej aktywności. Rozpoczęto leczenie biologiczne: etanercept (n=11), adalimumab (n=5), tocilizumab (n=1).

Nawrót choroby wystąpił średnio po 11,5 miesiącach (zakres 5-36 miesięcy). Po wystąpieniu nawrotu u pacjentów rozpoczynano terapię skojarzoną: terapia biologiczna + leflunomid.

W momencie rozpoczęcia terapii skojarzonej mediana (zakres): poziomu WBC wynosiła 10 700 (6 400–14 200) $\times 10^3/\text{mm}^3$, ESR wynosiła 24 (10–30) mm/h, a CRP 9,8 (1–18). Mediana wyniku zgodnego ze skalą JADAS71 wynosiła 3,2 (1–5,1).

Mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 11 (6–36) miesięcy.

U wszystkich pacjentów, w trakcie ostatniej wizyty, choroba była klinicznie nieaktywna.

Monitoring i bezpieczeństwo

Przez pierwszy miesiąc wyniki raportowano co 2 tygodnie, a później przez cały okres obserwacji co miesiąc. Działania niepożądane wystąpiły u dwóch pacjentów: limfopenia i podwyższony poziomy enzymów wątrobowych. Leflunomid odstawiono na 2 tygodnie i po ustabilizowaniu się enzymów wątrobowych ponownie włączono lek bez nowych działań niepożądanych.

Tabela 5. Charakterystyka populacji i wyniki badania Ayaz 2019 - nietolerancja metotreksatu

Punkt końcowy	Diagnoza	Rozpoczęcie LFN	Koniec LFN
Nietolerancja + remisja lub niska aktywność (n=19)			
WBC [$u \times 10^3/\text{mm}^3$]	11 700 (7 400-18 000)	9 600 (7 400-16 000)	15 pacjentów uzyskało remisję, czterech pacjentów wymagało dodania terapii biologicznej
OB [mm/h]	28 (3-60)	14 (10-28)	
CRP [mg/dL]	11,4 (0,4-56)	5,8 (2-9,2)	
JADAS71	13 (4-35)	1,1 (1,1-2)	

¹ https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/table/042_1662

Nietolerancja + umiarkowana lub wysoka aktywność choroby (n=17)			
WBC [$\mu \times 10^3/\text{mm}^3$]	11 700 (7 400-18 000)	10 700 (6 400-14 200)	Po dodaniu terapii leflunomidem do terapii biologicznej stwierdzono brak aktywności choroby u wszystkich pacjentów
OB [mm/h]	28 (3-60)	24 (10-30)	
CRP [mg/dL]	11,4 (0,4-56)	9,8 (1-18)	
JADAS71	13 (4-35)	3,2 (1-5,1)	

Najważniejszym ograniczeniem niniejszego badania jest brak szczegółowych wyników dotyczących: WBC, OB, CRP oraz oceny aktywności MIZS na podstawie skali JADAS71 po terapii leflunomidem. W publikacji przedstawiono jedynie ogólną informację o efektywności leczenia (wystąpienie remisji lub obniżenie aktywności choroby). Drugim istotnym ograniczeniem jest brak oddzielnych wyników dla subpopulacji wskazanej we wniosku, tj. chorych z wielostawową postacią MIZS.

Autorzy badania potwierdzają skuteczności stosowania leflunomidu u pacjentów z nietolerancją MTX oraz wskazują na zmniejszenie zapotrzebowanie na stosowanie terapii biologicznych. Jednocześnie zwracają uwagę na potrzebę zaprojektowania prospektywnych badań klinicznych, oceniających bezpieczeństwo stosowania leflunomidu, jako terapii dodanej do leków biologicznych.

Raja 2020

Badanie Raja 2020 opiera się na opisie serii przypadków pakistańskich pacjentów w wieku 2-16 ze stwierdzonym wielostawowym MIZS leczonych leflunomidem. Głównym celem badania było sprawdzenie bezpieczeństwa leczenia leflunomidem w tej populacji chorych, zarówno w monoterapii, jak i jako terapii dodanej.

Do badania włączono 31 pacjentów o średniej wieku 12,5 roku ($\pm 5,1$), średnie dawkowanie leflunomidu wynosiło 13,6 ($\pm 4,51$) mg/d. Zdarzenia niepożądane wystąpiły 12 razy, u 10 pacjentów. W związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 2 pacjentów przerwano leczenie leflunomidem. Poniżej w tabeli przedstawiono charakterystykę populacji oraz typy zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie zarejestrowano w badaniu.

Tabela 6. Charakterystyka populacji i zdarzeń niepożądanych w badaniu Raja 2020

Zmienna	Liczebność pacjentów (%)	Liczebność AE* (%)
Płeć męska	11 (35,5)	1 (9,1)
Płeć żeńska	20 (64,5)	9 (45)
LFN w monoterapii	6 (19,4)	1 (16,7)
LFN + MTX	14 (45,2)	3 (21,4)
LFN + DMARD	5 (16,1)	3 (60)
LFN + BIO	2 (6,45)	2 (100)
LFN + MTX + BIO	1 (3,23)	0
LFN + MTX + DMARD	2 (6,45)	0
LFN + BIO + DMARD	1 (3,23)	0
Typ AE	Liczebność AE (%)	% wszystkich pacjentów
Wszystkie	12	-
Podwyższony poziom transaminaz	3 (25)	9,68
Anemia	2 (16,7)	6,45
Mdłości/wymioty	3 (25)	9,68
Biegunka (bez współistniejących)	2 (16,7)	6,45
Wysypka	2 (16,7)	6,45

*Całkowita liczebność zdarzeń niepożądanych przedstawiona w tabeli nie jest zgodna z zadeklarowaną przez autorów w treści publikacji (9 vs 12); LFN – leflunomid, MTX – metotreksat, DMARD – inne niż LFN i MTX leki modyfikujące przebieg choroby, BIO – terapie biologiczne (tocilizumab, etanercept)

Autorzy badania wskazują na wykazane względne bezpieczeństwo stosowania oraz wysoką tolerancję leflunomidu u pacjentów z wielostawową MIZS.

4.4. Podsumowanie

W poprzednim opracowaniu AOTMiT przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego, do którego włączono badanie Silverman 2005 porównujące skuteczność leczenia leflunomidem u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów względem terapii metotreksatem. W tym badaniu nie uzyskano istotnych

statystycznie różnic między stosowaniem metotreksatu i leflunomidu w populacji MIZS. W długoterminowym, jednoramiennym natomiast, 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.

Poprzez wykonany przez Agencję przegląd aktualizujący odnaleziono dwa badania pierwotne – badanie retrospektywne Ayaz 2019 oraz opis serii przypadków Raja 2020. Do badania Ayaz 2019 zaciągano dane medyczne dotyczące pacjentów z MIZS (w tym też z postacią wielostawową). W badaniu wykazano skuteczność płynącą ze stosowania leflunomidu po wykazaniu nietolerancji metotreksatu i/lub po niewystarczająco efektywnej terapii lekami biologicznymi. W badaniu Raja 2020 oceniano bezpieczeństwo stosowania leflunomidu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami (DMARD lub lekami biologicznymi) w populacji z wielostawową MIZS. Autorzy wskazują na wykazane bezpieczeństwo oraz tolerancję stosowania leflunomidu.

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ayaz 2019 Ayaz N. A., Kuradag S. G., et al., Lefunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology International*, 2019
<https://doi.org/10.1007/s00296-019-04385-7>
- Raja 2020 Raja M. K. H., Amjad S. M. D., et al., Safety and tolerability of leflunomide in Pakistani children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (polyJIA): a pilot study, 2020, *International Journal of Rheumatic Disease*

Rekomendacje kliniczne

- ACR 2019 Rignold S., Angeles-Han S. T., et al., 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 June ; 71(6): 717–734.
doi: 10.1002/acr.23870

Pozostałe publikacje

- ChPL Arava Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 28.03.2022 r.)

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających leflunomid finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid								
Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	05909990977826	50,76	53,30	62,79	56,64	ryczałt	9,35
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05901878600482	89,60	94,08	107,57	107,57	ryczałt	3,20
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05903792743399	89,64	94,12	107,61	107,61	ryczałt	3,20
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (but.)	05909990977925	100,44	105,46	118,95	113,28	ryczałt	8,87
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 10 mg	30 szt.	05909991309138	42,12	44,23	53,72	53,72	ryczałt	3,20
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	05909991309145	84,24	88,45	101,94	101,94	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	04037353010604	47,52	49,90	59,39	56,64	ryczałt	5,95
Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	04037353015388	71,28	74,84	86,82	84,96	ryczałt	5,06
Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	04037353010628	95,04	99,79	113,28	113,28	ryczałt	3,20
Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990858651	96,98	101,83	115,32	113,28	ryczałt	5,24
Leflunomide Zentiva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991416683	41,58	43,66	53,15	53,15	ryczałt	3,20
Leflunomide Zentiva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991416720	83,16	87,32	100,81	100,81	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
21	((((Juvenile-Onset[Title/Abstract] OR (Juvenil*[Title/Abstract])) AND (((Arthriti*[Title/Abstract] OR (Still Disease[Title/Abstract])) OR (Still's Disease[Title/Abstract])) OR (Oligoarthritis[Title/Abstract]))) OR ("Arthritis, Juvenile"[Mesh])) AND (((((Arava[Title/Abstract] OR (SU101[Title/Abstract])) OR (HWA-486[Title/Abstract])) OR (HWA486[Title/Abstract])) OR (HWA 486[Title/Abstract])) OR (Leflunomid*[Title/Abstract])) OR ("Leflunomide"[Mesh]))	54
20	((((Juvenile-Onset[Title/Abstract] OR (Juvenil*[Title/Abstract])) AND (((Arthriti*[Title/Abstract] OR (Still Disease[Title/Abstract])) OR (Still's Disease[Title/Abstract])) OR (Oligoarthritis[Title/Abstract]))) OR ("Arthritis, Juvenile"[Mesh]))	14,921
19	((Juvenile-Onset[Title/Abstract] OR (Juvenil*[Title/Abstract])) AND (((Arthriti*[Title/Abstract] OR (Still Disease[Title/Abstract])) OR (Still's Disease[Title/Abstract])) OR (Oligoarthritis[Title/Abstract]))	12,044
18	(Juvenile-Onset[Title/Abstract] OR (Juvenil*[Title/Abstract]))	91,383
17	Juvenile-Onset[Title/Abstract]	2,831
16	Juvenil*[Title/Abstract]	91,383
15	((Arthriti*[Title/Abstract] OR (Still Disease[Title/Abstract])) OR (Still's Disease[Title/Abstract])) OR (Oligoarthritis[Title/Abstract])	207,033
14	Oligoarthritis[Title/Abstract]	1,073
13	Still's Disease[Title/Abstract]	2,357
12	Still Disease[Title/Abstract]	420
11	Arthriti*[Title/Abstract]	205,002
10	"Arthritis, Juvenile"[Mesh]	11,276

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
9	(((((Arava[Title/Abstract] OR (SU101[Title/Abstract])) OR (HWA-486[Title/Abstract])) OR (HWA486[Title/Abstract])) OR (HWA 486[Title/Abstract])) OR (Leflunomid*[Title/Abstract])) OR ("Leflunomide"[Mesh])	2,798
8	(((((Arava[Title/Abstract] OR (SU101[Title/Abstract])) OR (HWA-486[Title/Abstract])) OR (HWA486[Title/Abstract])) OR (HWA 486[Title/Abstract])) OR (Leflunomid*[Title/Abstract]))	2,541
7	Arava[Title/Abstract]	99
6	SU101[Title/Abstract]	17
5	HWA-486[Title/Abstract]	27
4	HWA486[Title/Abstract]	4
3	HWA 486[Title/Abstract]	27
2	Leflunomid*[Title/Abstract]	2,47
1	"Leflunomide"[Mesh]	1,629

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp leflunomide/	13816
#2	"Leflunomid*".ab,kw,ti.	4917
#3	HWA 486.ab,kw,ti.	24
#4	HWA486.ab,kw,ti.	3
#5	HWA-486.ab,kw,ti.	24
#6	Arava.ab,kw,ti.	136
#7	SU101.ab,kw,ti.	13
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	14216
#9	exp juvenile rheumatoid arthritis/	23981
#10	"arthriti*".ab,kw,ti.	291733
#11	still disease.ab,kw,ti.	623
#12	still's disease.ab,kw,ti.	3188
#13	oligoarthritis.ab,kw,ti.	2110
#14	10 or 11 or 12 or 13	294470
#15	"juvenil*".ab,kw,ti.	109938
#16	juvenile-onset.ab,kw,ti	4026
#17	15 or 16	109938
#18	14 and 17	20249
#19	9 or 18	26940
#20	8 and 19	775
#21	limit 20 to yr="2019 -Current"	162

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leflunomide] explode all trees	168
#2	(leflunomid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	683
#3	(HWA486):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(HWA-486):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(HWA 486):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(SU101):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#7	(Arava):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#8	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	685
#9	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	328
#10	(arthriti*):ti,ab,kw	25072
#11	(still disease):ti,ab,kw	15975
#12	(still's disease):ti,ab,kw	15974
#13	(oligoarthritis):ti,ab,kw	66
#14	#12 OR #13 OR #14 OR #15	40450
#15	(juvenil*):ti,ab,kw	4241
#16	(juvenile-onset):ti,ab,kw	81
#17	#17 OR #18	4241
#18	#16 AND #19	988
#19	#11 OR #20	988
#20	#21 AND #10	12