

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 lipca 2022 r.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Toczeń rumieniowaty układowy (ICD-10: M32).....	18
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Obraz kliniczny.....	19
2.4 Rozpoznanie .....	21
2.5 Ocena aktywności choroby.....	26
2.6 Przebieg naturalny i rokowanie .....	28
2.7 Epidemiologia .....	31
2.8 Leczenie SLE.....	34
2.8.1 Wytyczne kliniczne .....	36
2.8.1.1 Wytyczne ogólne leczenia SLE .....	37
2.8.1.1.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).....	37
2.8.1.1.2 British Society for Rheumatology (BSR) .....	40
2.8.1.2 Wytyczne dot. leczenia zmian skórnych w przebiegu SLE .....	41
2.8.1.2.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).....	41
2.8.1.2.2 Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) .....	41
2.8.1.2.3 British Association of Dermatologists (BAD) .....	43
2.8.1.3 Wytyczne dot. leczenia innych zmian w przebiegu SLE .....	46
2.8.1.3.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).....	46
2.8.1.3.2 European League Against Rheumatism (EULAR), European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA).....	47
2.8.1.3.1 <i>Kidney Improving: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) .....	48
2.8.1.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	51
2.8.2 Status rejestracyjny i refundacyjny terapii rekomendowanych w leczeniu SLE.....	61
2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	75
2.10 Wpływ choroby na jakość życia .....	84
2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	85

3	Wybór populacji docelowej.....	88
4	Liczebność populacji docelowej .....	90
5	Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab) .....	91
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	92
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	97
6	Rekomendacji agencji HTA dotyczące anifrolumabu.....	98
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	98
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	98
7	Dobór komparatorów.....	101
8	Dobór punktów końcowych .....	106
9	Zakres analiz.....	110
9.1	Analiza kliniczna.....	110
9.2	Analiza ekonomiczna .....	112
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	113
10	Załączniki.....	115
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń i rekomendacji.....	115
10.1.1	European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).....	115
10.1.2	British Society of Rheumatology (BSR).....	115
10.2	Kryteria kwalifikacyjne SLE wg ACR z 1997 r. ....	117
10.3	Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r. ....	119
10.4	Kliniczne skale pomiaru aktywności choroby .....	120
10.4.1	SLEDAI-2K ( <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i> ) .....	120
10.4.2	Wskaźnik BILAG-2004 ( <i>British Isles Lupus Assessment Group</i> ).....	124
10.4.3	Porównanie wskaźnika SLEDAI-2K i BILAG-2004 .....	129
10.4.4	Ocena stopnia ciężkości choroby z wykorzystaniem wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 130	
10.4.5	Ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment) i SRI(4) (SLE responder index) .....	131
10.4.6	Inne miary oceny aktywności SLE.....	134
10.4.6.1	Ogólna ocena przez lekarza PGA ( <i>Physician Global Assessment</i> ).....	134
10.4.6.2	Wskaźnik CLASI ( <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ).....	134
10.4.6.3	Stan niskiej aktywności choroby LLDAS ( <i>Lupus Low Disease Activity State</i> ).....	135
10.4.6.4	SDI (SLICC/ACR <i>damage index</i> ).....	135

---

10.5	Opis komparatora – glikokortykosteroidy .....	137
10.6	Opis komparatora – leki przeciwmalaryczne .....	158
10.7	Opis komparatora – leki immunomodulujące .....	165
10.8	Opis komparatora – inhibitory kalcyneuryny.....	194
10.9	Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia SLE .....	212
10.10	Wnioskowany program lekowy .....	234
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	239
	Spis Tabel .....	240
	Spis Wykresów .....	243
	Piśmiennictwo .....	244

## Wykaz skrótów

ACLE	ostra skórna postać tocznia rumieniowatego (z ang. <i>acute cutaneous lupus erythematosus</i> )
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> )
ANI	anifrolumab
anty-C1q	przeciwciało przeciwko składowej dopełniacza C1q
anty-dsDNA	przeciwciało przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu
anty-ku	przeciwciało dla antygenu Ku
anty-PCNA	przeciwciało przeciwko cyklinie PCNA (z ang. <i>proliferating-cell nuclear antygen</i> )
anty-ribP	przeciwciało przeciwko rybosomom (z ang. <i>anti-ribosomal proteins</i> )
anty-RNP	przeciwciało przeciwko U1-rybonukleoproteinie (z ang. <i>anti-ribonucleoprotein</i> )
anty-Ro	przeciwciał antycytoplazmatycznej rybonukleinie (z ang. <i>anti-Sjögren's-syndrome-related antigen P A autoantibodies, anti-Ro</i> ); inaczej anty-SSA
anty-Sm	przeciwciało Smith'a
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APLA	przeciwciała antyfosfolipidowe (z ang. <i>antiphospholipid antibodies</i> )
APS	zespół antyfosfolipidowy (z ang. <i>antiphospholipid syndrome</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	azatiopryna
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BEL	belimumab
BILAG	<i>the British Isles Lupus Assessment Group</i>
BSA	powierzchnia zajętej skóry (z ang. <i>body surface area</i> )
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CQ	chlorochina
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i> )
CTX	cyklofosfamid

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

DLE	przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego, toczeń krążkowy (z ang. <i>discoid cutaneous lupus erythematosus</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERA–EDTA	<i>European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GFR	przesączanie kłębuszkowe (z ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HCQ	hydroksychlorochina
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
ICUR	wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IFN	interferon
Ig	immunoglobulina
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Improving: Improving Global Outcomes</i>
LN	nefropatia toczniowa (z ang. <i>lupus nephritis</i> )
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> )
NPSLE	toczeń neuropsychiatryczny (z ang. <i>neuropsychiatric systemic lupus erythematosus</i> )
OB	odczyn Biernackiego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	<i>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</i>
QALY	długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RPS	<i>Renal Pathology Society</i>
RSS	schematy podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Schemes</i> )
RTX	rytuksymab
SCLE	podostra postać tocznia rumieniowatego (z ang. <i>subacute cutaneous lupus erythematosus</i> )
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> )
SLEDAI-2K	<i>the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UVB	promieniowanie ultrafioletowe typu B (z ang. <i>ultraviolet B</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych



## Streszczenie

### Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Saphnelo™ (anifrolumab) w ramach programu lekowego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym TRU (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

### Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Częstość występowania SLE w populacji rasy białej wynosi 20-50:100 000. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prorekreacyjnym, przy czym kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni. Szacuje się, że w 2012 r. zapadalność na SLE w Polsce wyniosła 52,183:100 000 mieszkańców, a w latach 2008-2012 w Polsce średnio rocznie było leczonych około 20 000 chorych.

Pomimo intensywnych badań w ciągu ostatnich lat etiologia choroby pozostaje nieznana. Istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, hormonalnym, środowiskowym

i złożonym zaburzeniom immunologicznym. Kluczową rolę w patogenezie SLE odgrywa szlak sygnałowy dla interferonów (IFN). Sugeruje patogenetyczną rolę rodziny IFN typu I w niemal wszystkich narządach zajmowanych w przebiegu SLE, a u chorych stwierdza się podwyższenie stężenia IFN $\alpha$  w surowicy, które koreluje zarówno z aktywnością, jak i ciężkością przebiegu choroby.

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami. Z uwagi na fakt, że SLE należy do chorób wieloukładowych, rzadko ograniczonych do jednego lub kilku narządów – w jej przebiegu mogą występować zmiany skórne i zmiany w błonach śluzowych, zmiany w układzie ruchu, w nerkach, w układzie oddechowym, w układzie krążenia, w układzie nerwowym, w układzie pokarmowym czy objawy hematologiczne. Przez dłuższy czas mogą dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną. Jednak w miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się (przejściowo lub na stałe) nowe objawy.

### Oceniana interwencja

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  i IFN- $\omega$ ) zaangażowanych w patogenezę SLE.

Produkt leczniczy Saphnelo™ jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

### Dobór populacji docelowej

Zgodnie ze złożonym wnioskiem populację docelową dla leku Saphnelo™ stanowią będą do-  
rośli (w wieku  $\geq 18$  lat) pacjenci spełniający kry-  
teria włączenia do wnioskowanego programu  
lekowego:

1. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] oraz
2. z aktywną chorobą definiowaną jako:
  - a) [redacted]  
[redacted] lub
  - b) [redacted]  
[redacted] oraz
  - c) [redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Populacja docelowa wnioskowanego programu  
lekowego [redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

### Praktyka kliniczna

Z uwagi na różnorodność fenotypów klinicznych (schorzenie to może być zdefiniowane dziesiątkami różnorodnych konstelacji współwystępowania poszczególnych kryteriów klinicznych) i zróżnicowane podłoże genetyczne choroby jednostka ta pozostaje niezwykle trudna do leczenia.

Standardy opieki nad chorymi na SLE, które w największym stopniu zależne są od nasilenia objawów choroby, nie zmieniły się w bardzo radykalny sposób na przestrzeni ostatnich 60 lat. U pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu niezbędne jest zastosowanie GKS, które w wybranych przypadkach kojarzone są z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid. Pomimo, iż aktualnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie SLE powinno prowadzić do uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek GKS wciąż u około 70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do jej zaostrzenia. W tej grupie pacjentów, do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby konieczne jest więc ponowne eskalowanie dawki GKS.

Należy przy tym pamiętać, że skuteczność terapii SLE przy użyciu GKS jest często uzyskiwana kosztem poważnych działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, [redacted] powikłań

infekcyjnych mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Pacjenci, choć dożywają późniejszych stadiów choroby częściej manifestują groźne powikłania, niezwiązane bezpośrednio z mechanizmami immunologicznymi typowymi dla SLE, ale ze stosowanym leczeniem. W znaczący sposób obniża to jakość życia chorych i nierzadko staje się problemem nie mniej ważnym niż bezpośrednio następstwa choroby. SLE nadal cechuje zatem wysoki wskaźnik chorobowości. Dodatkowo pociąga to za sobą zwiększone wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej.

## Dobór komparatorów

Populacja docelowa dla leku Saphnelo™ obejmuje pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym, o postaci umiarkowanej do ciężkiej pomimo leczenia standardowego. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej EULAR z 2019 r. wskazują, że u chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością stosowana są leki przeciwmalaryczne, głównie hydroksychlorochina (EULAR 2019). Ponadto konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów doustnych w większych dawkach lub ich stosowania w formie domięśniowej lub dożylniej (EULAR 2019, BSR 2018). Dodatkowo u chorych nieodpowiadających na HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia dawek GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, azatiopryna (EULAR 2019: pacjenci z postacią łagodną lub umiarkowaną; BSR 2018: pacjenci z postacią umiarkowaną) lub mykofenolan mofetylu (EULAR 2019: pacjenci z postacią umiarkowaną lub ciężką; BSR 2018: pacjenci z postacią umiarkowaną lub chorzy z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów

nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek), a w niektórych przypadkach dożylne wlewy immunoglobulin (BSR 2018). Możliwe jest również dołączenie do schematu leczenia cyklofosfamid (EULAR 2019: pacjenci z postacią ciężką lub oporną, w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne; BSR 2018: pacjenci z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek). Leczenie rytuksymabem wg wytycznych EULAR 2019 może być rozpoczęte u chorych z postacią ciężką w przypadku choroby zagrażającej narządom, opornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych, a w wytycznych BSR 2018 u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji, na podstawie indywidualnej oceny.

Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z zaleceniami wiodących towarzystw naukowych, leczenie SLE, z uwagi na charakter i przebieg tej jednostki, ma charakter zindywidualizowany i uwzględnia w dużej mierze zakres i lokalizację zmian. Przykładowo, u chorych u których dominująca jest postać skórna SLE, lekami pierwszego wyboru są, oprócz leków wskazywanych również w przypadku postaci ogólnej, aplikowane miejscowo glikokortykosteroidy (EULAR 2019, PTD 2018) lub stosowane miejscowo inhibitory kalcyneuryny (EULAR 2019, PTD 2018). W przypadku oporności na to leczenie można rozważyć metotreksat (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018) lub retinoidy (acytretynę, izotretyninę – BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018) lub dapson (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018). Jako lek kolejnego wyboru wskazuje się mykofenolan mofetylu (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018). Z kolei w przypadku pacjentów, u których

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

SLE przebiega ze zmianami w nerkach we wspólnych wytycznych EULAR/ERA–EDTA 2019 oraz zaleceniach KDIGO 2021 wskazano, że możliwe jest zastosowanie hydroksychlorochiny (u chorych z toczniowym zapaleniem nerek wszystkich klas) oraz leków immunosupresyjnych (u pacjentów z klas III-IV; zwłaszcza mykofenolanu mofetylu). Ponadto u pacjentów z klasy IV i IV, w przypadku choroby odpornej na leczenie można rozpocząć leczenie rytuksymabem.

W warunkach polskich, spośród wymienionych substancji czynnych finansowaniem w ramach Obwieszczenia MZ 21/06/2022 objęte są chlo-rochyna, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, azatiopryna (jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej w zakresie wskazania rejestracyjnego) oraz metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna (jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestacyjnych). Ponadto, poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ polscy chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). W latach 2016-2019 wydano zgodę na import docelowy we wskazaniu toczeń rumieniowaty układu hydroksychlorochiny, acetonidu triamcynolanu i deflazakortu (należących do GKS) i dapsonu. Z kolei w 2020 r. sfinansowano w ramach procedury RDTL rytuksymab i hydroksychlorochinę, a 2021 r. belimumab (szczegółowo liczbę wydanych zgód podsumowuje Tabela 17 w rozdziale 2.8.2), jednak w przypadku tych rytuksymabu i belimumabu nie jest jasne ilu chorych na SLE skorzystało z takiego leczenia.

Produkt leczniczy Saphnelo™ stosowany jest jako leczenie uzupełniające, co oznacza, że będzie on mógł być dodany do już istniejącego schematu leczenia chorego, co pozwoli na osiągnięcie celów leczenia formułowanych przez

EULAR – remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów (*Fanouriakis 2019*).

W chwili obecnej, w populacji zbliżonej do rozważanej populacji docelowej dla leku anifrolumab jako leczenie uzupełniające zarejestrowany jest produkt leczniczy Benlysta (belimumab). Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten mógłby być stosowany głównie u pacjentów z postacią umiarkowaną SLE z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (EULAR 2019, BSR 2018), a u chorych z postacią ciężką jedynie na podstawie indywidualnej oceny jeśli wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie było tolerowane lub nieskuteczne (BSR 2018). Lek Benlysta podlegał ocenie przez AOTMiT w 2013 r. uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 060/2013*), jako produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego, jednak do tej pory nie został objęty refundacją w ramach Obwieszczenia MZ. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia podlegał on finansowaniu w ramach procedury RDTL jedynie w 2021 r. (*PLD.050.82.2021.AK*). Należy więc przyjąć, że nie stanowi on komparatora dla anifrolumabu, gdyż nie stanowi procedury medycznej finansowanej ze środków publicznych i powszechnie dostępnej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Rozważając rytuksymab jako potencjalny komparator należy mieć na uwadze, że substancja ta nie jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu SLE, a aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że mógłby być on stosowany wyłącznie u chorych z postacią ciężką, oporną na leczenie immunosupresyjne (EULAR 2019, BSR 2018). Dodatkowo, zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego, rytuksymab

jest wskazywany jako jeden z dwóch dodatkowych leków (oprócz GKS w wysokich dawkach) których wcześniejsze stosowanie z niewystarczającą skutecznością jest konieczne do kwalifikacji pacjenta do leczenia anifrolumabem. Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) podlegał ocenie AOTMiT w ramach oceny RDTL we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1), a zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczyła leczenia jednego chorego z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, a także stwierdzonym w związku z zaostrzeniem SLE kłębuszkowym zapaleniem nerek/ zespołem nerczycowym, u którego wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia rytuksymab podlegał finansowaniu w ramach procedury RDTL w 2020 r. (PLD.050.82.2021.AK), jednak nie jest znana liczba pacjentów objętych finansowaniem. Należy więc stwierdzić, że w Polsce rytuksymab nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną, a ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego musi być zastosowany na wcześniejszych etapach leczenia. Oznacza to, że rytuksymab nie zostanie zastąpiony przez anifrolumab po jego objęciu refundacją we wnioskowanej populacji docelowej, a więc nie stanowi właściwego komparatora.

Anifrolumab stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego, zatem komparatorem jest najlepsze leczenie standardowe (SoC, z ang. *standard of care*) +/- placebo celem zaślepienia leku biologicznego. Leczenie standardowe będzie zależne od stanu pacjenta i schorzeń współistniejących, wcześniejszego leczenia, rodzaju objawów i zajętych narządów i najczęściej będzie obejmować zastosowanie

(w monoterapii lub skojarzeniach) glikokortykosteroidów, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, azatiopryny, leków antymalarycznych lub inhibitorów kalcyneuryny.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
- Pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz z aktywną chorobą zdefiniowaną jako:

- [REDACTED], lub
- [REDACTED] oraz
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED];
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** anifrolumab (Saphnelo™) dożylnie (i.v.), w dawce 300 mg co 4 tygodnie [ANI] zgodnie z aktualną ChPL + SoC;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowa opieka medyczna [SoC]/placebo [PBO];
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*); odpowiedź na leczenie SRI (*SLE responder index*); roczna częstość zaostrzeń TRU (*flares*); utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS; wystąpienie niskiej aktywności choroby (*LLDAS – Lupus Low Disease Activity State*); aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*); aktywność choroby w skali

BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*); rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*); liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów; ogólna ocena stanu zdrowia (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*); odpowiedź nerkowa/białkomocza; jakość życia; bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

#### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Saphnelo™ w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej



jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Saphnelo™ w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego XXX w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Saphnelo™ jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Saphnelo™ w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na SLE

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Saphnelo™. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia SLE. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.



**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Saphnelo™ (anifrolumab) w ramach programu lekowego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym TRU (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Toczeń rumieniowaty układowy (ICD-10: M32)

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) (z ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach (Musiał 2021).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 toczeń rumieniowaty układowy oznaczany jest kodem M32 (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 kodem 4A40.0 (ICD-11 2022).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>M32</b>	<b>Toczeń rumieniowaty układowy</b>
M32.0	Toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami
M32.1	Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów Choroba Libman-Sacksa (139.-*)
M32.8	Inne postaci toczenia rumieniowatego układowego
M32.9	Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy

### 2.2 Etiologia i patofizjologia

Pomimo intensywnych badań w ciągu ostatnich lat etiologia choroby pozostaje nieznana. Istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, hormonalnym, środowiskowym i złożonym zaburzeniom immunologicznym (Musiał 2021), co szczegółowo opisano w tabeli poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 2. Czynniki etiologiczne SLE (Musiał 2021).

Czynnik etiologiczny	Charakterystyka
genetyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>w 14-57% przypadków choroba rozwija się u obojga bliźniąt jednojajowych;</li> <li>ponad 25% dzieci matek chorujących na SLE ma przeciwciała przeciwdrożdżowe (ANA) we krwi;</li> <li>opisano około 10 wariantów genetycznych na ponad 10 chromosomach, związanych z występowaniem SLE, niektórych postaci choroby oraz towarzyszących jej złożonych zaburzeń immunologicznych dotyczących m.in. układu dopełniacza, czynności układu siateczkowo-śródbłonkowego, produkcji immunoglobulin i procesów apoptozy;</li> </ul>
hormonalny	<ul style="list-style-type: none"> <li>znaczna przewaga kobiet w okresie prokreacyjnym wśród chorych na SLE wskazuje na udział hormonów płciowych;</li> <li>stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub estrogenowej terapii zastępczej i endometrioza zwiększają ryzyko wystąpienia SLE;</li> </ul>
środowiskowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>ekspozycja na światło słoneczne może wywoływać zmian skórnych i innych objawów choroby;</li> <li>przypuszcza się, że przewlekłe zakażenia wirusowe (np. reowirusami, wirusami Epsteina i Barr) odgrywają rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu SLE;</li> <li>pewną rolę odrywa także palenie papierosów i narażenie na substancje chemiczne, w tym związki krzemu i leki;</li> </ul>
złożone zaburzenia immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaburzona czynność układu immunologicznego oraz procesów apoptozy, przy istotnym współudziale interferonów typu 1 (m.in. IFN-alfa i IFN-beta prowadzi do powstania autoreaktywnych limfocytów T oraz wytwarzania przez limfocyty B autoprzeciwciał o dużej swoistości;</li> <li>cechą charakterystyczną jest wytwarzanie różnych ANA oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi;</li> <li>istotną rolę w powstawaniu zmian nerkowych i skórnych odgrywa osadzanie się kompleksów ANA z antygenami rozpuszczalnymi w tkankach, z wtórną aktywacją układu dopełniacza;</li> <li>autoprzeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym mogą mieć udział w wywoływaniu niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii, a także w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego (APS) oraz zmian w OUN.</li> </ul>

ANA – przeciwciała przeciwdrożdżowe (z ang. *anti-nuclear antibodies*); APS – zespół antyfosfolipidowy (z ang. *antiphospholipid syndrome*); IFN – interferon; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; SLE – toczeń rumieniowaty układowy (z ang. *systemic lupus erythematosus*).

## 2.3 Obraz kliniczny

Choroba może rozpoczynać się skąpyimi objawami; często dominują objawy ogólne lub są one ograniczone do jednego układu bądź narządu. Wśród **objawów ogólnych** (występujących u 50-100% chorych) wskazuje się osłabienie i łatwą męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączkę czy utratę masy ciała. Do wystąpienia tych objawów może się też przyczyniać: depresja, niedokrwistość, miopatia spowodowana przewlekłym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (GKS) i zakażenia (Musiał 2021).

Objawy podmiotowe SLE mogą dotyczyć wielu tkanek i narządów, co podsumowuje tabela poniżej.

Tabela 3. Objawy podmiotowe SLE (Musiał 2021).

Objawy	Charakterystyka	Częstość występowania
zmiany skórne i w błonach śluzowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mogą obejmować:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>ostrą skórną postać toczenia rumieniowatego</b> (z ang. <i>acute cutaneous lupus erythematosus</i>, ACLE) – wyróżnia się:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>postać ograniczona</b> – to najczęściej rumień na twarzy w kształcie motyla, który jest najbardziej typowym objawem SLE, pojawiającym się po ekspozycji na promieniowanie słoneczne (UVB) (nadwrażliwość zwykle pojawia się w ciągu 24 godzin od ekspozycji i utrzymuje się długo); poza policzkami i grzbietem nosa może zajmować czoło, okolice oczu, szyi i dekoltu;</li> <li>▪ <b>postać uogólniona</b> – nadwrażliwość na światło słoneczne, w przypadku której zmiany pojawiają się na innych nieosłoniętych częściach ciała; może mieć również postać zmian plamisto-grudkowych, pęcherzowych (z ang. <i>bullous lupus erythematosus</i>) lub zmian przypominających toksyczną nekrolizę naskórka (z ang. <i>TEN-like lupus erythematosus</i>); w aktywnej fazie choroby zmianom skórnym mogą towarzyszyć nadżerki błony śluzowej jamy ustnej lub nosa;</li> </ul> </li> <li>○ <b>podostrą postać toczenia rumieniowatego</b> (z ang. <i>subacute cutaneous lupus erythematosus</i>, SCLE) – zmiany pojawiające się lub nasilające się pod wpływem słońca przybierają postać pierścieniowatych, często uniesionych wykwitów z przejaśnieniami w środku lub złuszczających się wykwitów grudkowych (łuszczycopodobnych), zwykle na szyi, ramionach, klatce piersiowej, które nie pozostawiają blizn, ale mogą pozostawiać zaburzenia pigmentacji i teleangiektazje; rzadziej występują inne zmiany skórne lub nadżerki błon śluzowych; często stwierdza się przeciwciała anty-Ro;</li> <li>○ <b>przewlekłą postać skórną toczenia rumieniowatego, toczeń krążkowy</b> (z ang. <i>discoid cutaneous lupus erythematosus</i>, DLE) – na ogół bez autooprzeciwciał; zmiany skórne rozwijają się także u około 1/4 chorych na SLE; DLE występuje najczęściej na owłosionej skórze głowy, twarzy, szyi i małżowinach usznych (postać ograniczona), chociaż może także przyjmować postać uogólnioną; zmiany mają charakter rumieniowo-naciekowy z rogowaceniem mieszkowym, są wyraźnie odgraniczone od otoczenia i pozostawiają szpecące blizny; inne rzadziej spotykane zmiany w tej postaci toczenia to z ang. <i>lupus panniculitis</i> (bolesne guzki podskórne prowadzące do miejscowego zaniku tkanki podskórnej) postać prze-rośla (z ang. <i>lupus tumidus</i>), hiperkeratynotyczna (brodawkowata), toczeń śluzówkowy (z ang. <i>mucosal lupus</i>), toczeń odmrozinowy, nakładanie się DLE i liszaja płaskiego (z ang. <i>discoid lupus/lichen planus overlap</i>);</li> <li>○ <b>inne nieswoiste zmiany skórne</b> – m.in. łysienie i ścięczenie włosów, mucynozą grudkowa (liszaj śluzowaty), plackowaty zanik skóry (<i>anetoderma</i>), osutka krostkowa;</li> <li>○ <b>zmiany pochodzenia naczyniowego</b> – są one najczęściej objawem zapalenia naczyń i/lub mikrozakrzepów; należą do nich: objaw Raynauda, siność siatkowata (<i>livedo reticularis</i>), owrzodzenia, martwica, pokrzywka, rumień dłoniowy, teleangiektazje wałów paznokciowych, erytromelalgia oraz „wybroczyny” przypominające drzazgę wbitą pod paznokciem, guzki Oslera i objaw Janeway’a;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ogółem u 85% chorych</li> <li>– ACLE u 60-80% chorych</li> <li>– SCLE u ok. 20% chorych</li> <li>– DLE u ok. 25% chorych</li> <li>– objaw Raynauda – u 15-40% chorych</li> </ul>
	zmiany w układzie ruchu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból stawów i/lub mięśni; objawy zapalenia stawów i/lub mięśni (rzadko); objawy zapalenia ścięgna i pochewek ścięgien; zmiany kostne (osteoporoza; jałowa martwica kości);</li> </ul>
zmiany w nerkach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nefropatia toczniowa (z ang. <i>lupus nephritis</i>. LN) rozwija się, głównie w skutek odkładania się kompleksów immunologicznych w nerkach. Może przebiegać jako</li> </ul>	LN – u ok. 50% chorych

Objawy	Charakterystyka	Częstość występowania
	kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem GFR;	
zmiany w układzie oddechowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>suche lub wysiękowe zapalenie opłucnej, rozlane krwawienie pęcherzykowe, przewlekłe śródmiąższowe włóknienie płuc, nadciśnienie płucne, rzadko ostre limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc, powikłania leczenia immunosupresyjnego (infekcyjne zapalenie płuc, zmiany śródmiąższowe wywoływane przez cyklofosfamid i metotreksat);</li> </ul>	
zmiany w układzie krążenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wysiękowe zapalenie osierdzia, zmiany zastawkowe z umiarkowaną dysfunkcją zastawek oraz nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia, zapalenie mięśnia sercowego (rzadko), nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa;</li> </ul>	
zmiany w układzie nerwowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>toczeń neuropsychiatryczny (z ang. <i>neuropsychiatric systemic lupus erythematosus</i>, NPSLE);</li> </ul>	
objawy hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, wtórna zakrzepowa plamica małopłytkowa;</li> </ul>	
zmiany w układzie pokarmowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaburzenia połykania, ból brzucha, czasem z nudnościami i wymiotami, powiększenie wątroby.</li> </ul>	ogółem- u 25-40% chorych powiększenie wątroby- u 50% chorych

ACLE – ostra skórna postać tocznia rumieniowatego (z ang. *acute cutaneous lupus erythematosus*); anti-Ro (inaczej anti-SSA) – przeciwciała anty cytoplazmatycznej rybonukleiny (z ang. *anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies*, *anti-Ro*); DLE – przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego, toczeń krążkowy (z ang. *discoid cutaneous lupus erythematosus*); GFR – przesączanie kłębuszkowe (z ang. *glomerular filtration rate*); LN – nefropatia toczniowa (z ang. *lupus nephritis*); SCLE – podostra postać tocznia rumieniowatego (z ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*); UVB – promieniowanie ultrafioletowe typu B (z ang. *ultraviolet B*).

## 2.4 Rozpoznanie

Mimo że od momentu wyznaczenia SLE jako jednostki chorobowej minęło wiele lat, fakt, że przyczyny choroby pozostają nieznane oraz mnogość postaci, jakie może przyjąć choroba, powodują bardzo duże problemy z jej diagnozowaniem i jednoznacznym sklasyfikowaniem (Daca 2013).

Z uwagi na fakt, że SLE należy do chorób wieloukładowych, rzadko ograniczonych do jednego lub kilku narządów, diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym oraz wynikach badań serologicznych, które opisano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Badania pomocnicze w rozpoznaniu SLE (Musiał 2021).

Badania	Zakres badań i charakterystyka wyników
badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>autoprzeciwciała:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pojawienie się przeciwciał może o kilka lat wyprzedzać rozwój choroby;</li> <li>ANA wykrywa się u &gt; 90% pacjentów;</li> </ul> </li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

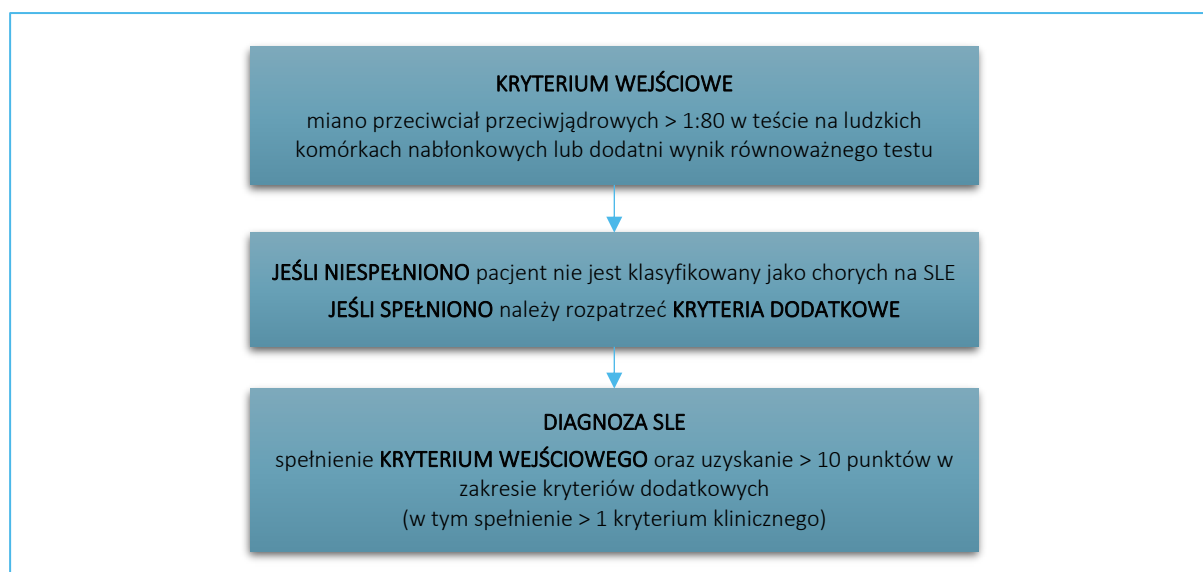
Badania	Zakres badań i charakterystyka wyników
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ szczególną wartość ma wykrycie przeciwciał anti-dsDNA i anti-Sm, gdyż ich swoistość dla SLE wynosi 95-97%;</li> <li>○ niektóre przeciwciała wiąże się z częstszym występowaniem pewnych objawów klinicznych np. anti-dsDNA z toczniowym zapaleniem nerek i jego nasileniem, anti-RNP z zapaleniem mięśni, anti-Sm z zajęciem OUN i toczniowym zapaleniem nerek, anti-Ro z limfopenią, powiększeniem węzłów chłonnych, SCLÉ, toczniem noworodków i wtórnym zespołem Sjögrena;</li> <li>○ u chorych na SLE wykrywa się także inne przeciwciała np. APLA, przeciwko nukelosomom, rybosomom (anti-ribP), przeciwciała anti-C1q, akty-ku czy anti-PCNA;</li> <li>● <u>przyspieszony OB</u>;</li> <li>● <u>stężenie CRP w surowicy</u> – często prawidłowe lub nieznacznie zwiększone pomimo aktywnej choroby; umiarkowany wzrost wartości występuje w trakcie zaostrzeń przebiegających z zapaleniem błon surowiczych, w pozostałych jest zwykle wynikiem zakażenia;</li> <li>● <u>morfologia krwi obwodowej</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niedokrwistość choroby przewlekłej będąca wyrazem przewlekłego stanu zapalnego, rzadziej niedokrwistość hemolityczna z dodatnim testem Coombsa;</li> <li>○ leukopenia i limfopenia mająca charakter immunologiczny, neutropenia jest rzadka</li> <li>○ cytopenie u chorych leczonych immunosupresyjnie mogą mieć charakter polekowy; leukocytopenia jest zwykle skutkiem zakażenia lub stosowania GKS w dużych dawkach;</li> <li>○ małopłytkowość, zwykle umiarkowana, która jest wyrazem zaburzeń immunologicznych w przebiegu SLE i/lub wtórnego APS;</li> <li>○ pancytopenia w przebiegu zespołu makrofagów (rzadko) wtórnie do zakażenia, nowotworu lub aktywnego SLE;</li> </ul> </li> <li>● <u>zaburzenia krzepnięcia</u> – związane z obecnością przeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia i/lub antykoagulantu toczniowego i innych przeciwciał antyfosfolipidowych;</li> <li>● <u>zwiększone stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, zmniejszenie GFR</u> – jako wyraz nefropatii toczniowej;</li> <li>● <u>hipoalbuminemia</u> – w przypadku zespołu nerczycowego;</li> <li>● <u>hipergammaglobulinemia</u>;</li> <li>● <u>zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy</u> – często w toczniowym zapaleniu wątroby;</li> <li>● <u>białkomocz</u>, często nerczycowy; <u>zmiany w osadzie moczu</u>: erytrocyty wylugowane, wałeczki erytrocytowe, leukocytowe i ziarniste (tzw. aktywny osad), czasem leukocyty;</li> <li>● <u>dodatnie, nieswoiste odczyny kiłowe</u>- sugerują obecność APLA;</li> <li>● <u>zmniejszenie stężenia składowej C3 lub C4 układu dopełniacza</u> – wskazują na zaostrzenie SLE, występują też u 75% chorych z nefropatią toczniową;</li> </ul>
badania histologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>● biopsja nerki – wskazana u chorych z objawami nefropatii, zwłaszcza z utrzymującym się białkomoczem &gt; 0,5 g/d; celem jest określenie typu glomerulopatii oraz cech aktywności i przewlekłości procesu chorobowego w nerkach, co ma znaczenie przy wyborze leczenia i ocenie rokowania;</li> <li>● <u>badanie immunofluorescencyjne wycinka skóry ze zmianami rumieniowymi</u> (a nawet skóry bez widocznych zmian chorobowych) – wykazuje złogi immunoglobulin i składowych układu dopełniacza w postaci pasm na granicy skórno-naskórkowej (z ang. <i>lupus band test</i>), jednak mogą one występować także w innych chorobach skóry i u około 20% zdrowych osób na skórze odstoniętej; badanie jest przydatne w przypadku wątpliwości diagnostycznych, zwłaszcza w przypadku oporności na leczenie klasyczne;</li> </ul>
inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>badania obrazowe</u> – wykonuje się w zależności od stanu klinicznego, w celu wykrycia zmian narządowych;</li> <li>● <u>badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, EEG, badania przewodnictwa nerwowego i mięśniowego, badania neuropsychologiczne</u> – wykonuje się je u wybranych chorych na NPSLE.</li> </ul>

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. *anti-nuclear antibodies*); anty-C1q – przeciwciało przeciwko składowej dopełniacza C1q; anty-dsDNA – przeciwciało przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu; anty-ku – przeciwciało dla antygenu Ku; anty-PCNA – przeciwciało przeciwko cyklinie PCNA (z ang. *proliferating-cell nuclear antigen*); anty-Sm – przeciwciało Smith'a; anty-ribP – przeciwciało przeciwko rybosomom (z ang. *anti-ribosomal proteins*); anty-RNP – przeciwciało przeciwko U1-rybonukleoproteinie (z ang. *anti-ribonucleoprotein*); anty-Ro (inaczej anty-SSA) – przeciwciało anty cytoplazmatycznej rybonukleinie (z ang. *anti-Sjögren's-syndrome-related antigen P A autoantibodies, anti-Ro*); APLA – przeciwciała antyfosfolipidowe (z ang. *antiphospholipid antibodies*), APS – zespół antyfosfolipidowy (z ang. *antiphospholipid syndrome*); CRP – białko C-reaktywne (z ang. *C Reactive Protein*); EEG – elektroencefalografia; GKS – glikokortykosteroidy; GFR – przesączanie kłębuszkowe (z ang. *glomerular filtration rate*); NPSLE – toczeń neuropsychiatryczny (z ang. *neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*); OB – odczyn Biernackiego; SCLÉ – podostra postać tocznia rumieniowatego (z ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*); SLE – toczeń rumieniowaty układowy (z ang. *systemic lupus erythematosus*).

Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne choroby autoimmunologiczne (niezróżnicowaną chorobę tkanki łącznej, mieszaną chorobę tkanki łącznej, zespół Sjögrena, wczesny okres reumatoidalnego zapalenia stawów, układowe zapalenie naczyń, APS, toczeń polekowy, fibromialgię z obecnością ANA), choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (przede wszystkim chłoniaki) i inne choroby krwi (immunologiczną plamicę małopłytkową, niedokrwistość autoimmunohemolityczną), zakażenia. Z uwagi na występujący rumień na twarzy może być konieczne różnicowanie m.in. z trądzikiem różowatym, zapaleniem łojotokowym skóry, fotodermatozami czy zapaleniem skórno-mięśniowym. Ponadto nadwrażliwość na światło słoneczne pod postacią świądu lub polimorficznych zmian skórnych występuje czasem u osób zdrowych, a także w następstwie przyjmowania niektórych leków, co należy uwzględnić stawiając rozpoznanie (*Musiał 2021*).

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi SLE opracowanymi w 2019 r. przez *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR) rozpoznanie SLE ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych oraz wyników badań pomocniczych (*Aringer 2019*).

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania SLE wg ACR i ELUAR (*Aringer 2019*).



Według proponowanego przez ACR i EULAR algorytmu rozpoznawania SLE (przedstawionego powyżej) punktem wyjściowym jest spełnienie chociaż raz kryterium wejściowego, czyli miana przeciwciał przeciwjądrowych  $> 1:80$  w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu. Po jego spełnieniu określa się czy pacjent spełnia kryteria dodatkowe (opisane szczegółowo w tabeli poniżej), które zgrupowane są w 7 domenach klinicznych (ogólnoustrojowej, hematologicznej, neuropsychiatrycznej, skórno-słuzówkowej, zapalenia błon surowiczych, mięśniowo-szkieletowej i nerkowej) oraz 3 domenach immunologicznych (dotyczących przeciwciał antyfosfolipidowych, białek dopełniacza i przeciwciał swoistych dla SLE). W obrębie każdej z domen za spełnienie poszczególnych kryteriów można otrzymać od 2 do 10 punktów, przy czym:

- nie uwzględnia się kryteriów, jeśli inna choroba lepiej wyjaśnia ich występowanie;
- w każdej domenie uwzględnia się tylko kryterium o największej liczbie punktów;
- kryteria nie muszą występować w tym samym czasie;
- wystarczające jest spełnienie kryterium w dowolnym momencie (*Aringer 2019*).

Do zaklasyfikowania pacjenta jako chorego na SLE niezbędne jest więc spełnienie kryterium wejściowego (miana przeciwciał przeciwjądrowych  $> 1:80$  w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu) oraz uzyskanie powyżej 10 punktów w zakresie kryteriów dodatkowych (w tym spełnienie  $> 1$  kryterium klinicznego) (*Aringer 2019*). Oszacowano, że kryteria te mają 96% czułość i 93% specyficzność dla klasyfikowania pacjentów jako mających SLE (*Magallares 2021, Aringer 2019*).

Tabela 5. Dodatkowe kryteria klasyfikacyjne SLE wg ACR i ELUAR (*Aringer 2019*).

Domena	Objawy	Punktacja
domeny kliniczne		
ogólnoustrojowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka <math>&gt; 38,3</math> °C</li> </ul>	2
hematologiczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukopenia (<math>&lt; 4\ 000/\mu\text{l}</math>)</li> </ul>	3
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość (<math>&lt; 100\ 000/\mu\text{l}</math>)</li> </ul>	4
neuropsychiatryczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoliza autoimmunologiczna – objawy hemolizy takie jak retikulocytoza, niski poziom haptoglobiny, podwyższony poziom bilirubiny pośredniej, podwyższony poziom LDH ORAZ dodatni test Coombsa</li> </ul>	4
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• majaczenie – charakteryzujące się 1) zmianą świadomości lub poziomu pobudzenia z obniżoną zdolnością do koncentracji, 2) rozwojem objawów w ciągu godzin do <math>&lt; 2</math> dni, 3) fluktuacją objawów w ciągu dnia, 4) albo 4a) ostrą/podostrą zmianą funkcji poznawczych (np. deficyt pamięci lub dezorientacja) lub 4b) zmianą zachowania, nastroju lub afektu (np. niepokój, odwrócenie cyklu snu/czuwanie)</li> </ul>	2



Domena	Objawy	Punktacja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>psychoza – charakteryzująca się 1) urojeniami i/lub omamami bez wglądu i 2) brakiem majaczenia</li> </ul>	3
	<ul style="list-style-type: none"> <li>drgawki- napad pierwotnie uogólniony lub napad częściowy/ogniskowy</li> </ul>	5
skórno-śluzówkowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>łysienie bez blizn – w ocenie lekarza</li> </ul>	2
	<ul style="list-style-type: none"> <li>owrzodzenie w jamie ustnej – w ocenie lekarza</li> </ul>	2
	<ul style="list-style-type: none"> <li>podostry lub krążkowy toczeń skórny – w ocenie lekarza</li> </ul>	4
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ostry toczeń skórny – wysypka policzkowa lub uogólniona wysypka plamkowo-grudkowa obserwowana przez lekarza</li> </ul>	6
zapalenie błon surowiczych	<ul style="list-style-type: none"> <li>wysiłek w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia – w badaniach obrazowych (takich jak USG, RTG, TK, MRI) opłucnej lub wysiłek lub jedno i drugie</li> </ul>	5
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ostre zapalenie osierdzia – stwierdzenie <math>\geq 2</math> z następujących: 1) ból w klatce piersiowej w osierdziu (zwykle ostry, nasilający się przy wdechu, łagodzony przez pochylenie do przodu), 2) tarcie osierdziowe, 3) EKG z nowym rozległym uniesieniem odcinka ST lub obniżeniem PR, 4) nowy lub pogorszony wysiłek osierdziowy w obrazowaniu (np. USG, RTG, TK, MRI)</li> </ul>	6
zapalenia stawów	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie błony maziowej lub bolesność uciskowa w <math>\geq 2</math> stawach i sztywność poranna <math>\geq 30</math> min</li> </ul>	6
	<ul style="list-style-type: none"> <li>białkomocz <math>&gt; 0,5</math> g/24 godz. lub równoważny stosunek białka do kreatyniny w moczu</li> </ul>	4
nerkowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>biopsja nerki: II lub V klasa toczniowego zapalenia nerek <ul style="list-style-type: none"> <li>II klasa – zmiany mezangialno proliferacyjne (z ang. <i>mesangial proliferative lupus nephritis</i>): czysto mezangialna hiperkomórkowość dowolnego stopnia lub ekspansja macierzy mezangialnej pod mikroskopem świetlnym, z mezangialnym depozytem immunologicznym. Nieliczne izolowane złogi podnabłonkowe lub podśródbłonkowe mogą być uwidocznione przez mikroskopię immunofluorescencyjną lub elektronową, ale nie są widoczne w mikroskopii świetlnej;</li> <li>V klasa – błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (z ang. <i>membranous lupus nephritis</i>): globalne lub segmentowe podnabłonkowe złogi odpornościowe lub ich następstwa morfologiczne uwidocznione za pomocą mikroskopii świetlnej i immunofluorescencji lub elektronowej, z lub bez zmian mezangialnych</li> </ul> </li> </ul>	8
	<ul style="list-style-type: none"> <li>biopsja nerki: III lub IV klasa toczniowego zapalenia nerek <ul style="list-style-type: none"> <li>III klasa – ogniskowe toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>focal lupus nephritis</i>): aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentowe lub globalne wewnątrzłośniczkowe lub pozawłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek obejmujące <math>&lt; 50\%</math> wszystkich kłębuszków nerkowych, zwykle z ogniskowymi podśródbłonkowymi złoгами immunologicznymi, z lub bez zmian mezangialnych;</li> <li>IV klasa – rozlane toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>diffuse lupus nephritis</i>): aktywne lub nieaktywne rozlane, odcinkowe lub globalne wewnątrzłośniczkowe lub pozawłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek obejmujące <math>\geq 50\%</math> wszystkich kłębuszków nerkowych, zazwyczaj z rozszanymi podśródbłonkowymi złoгами immunologicznymi, z lub bez zmian mezangialnych. Ta klasa obejmuje przypadki z rozproszonymi osadami (<i>wire loop</i>), ale z niewielką proliferacją kłębuszkową lub jej brakiem</li> </ul> </li> </ul>	10

Domena	Objawy	Punktacja
<b>domeny immunologiczne</b>		
przeciwciała antyfosfolipidowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antykardiolipinowe (IgA, IgG lub IgM) w średnim lub dużym mianie (&gt; 40 U APL/GPL/MPL lub &gt; 99 centyla) lub przeciwko <math>\beta_2</math>-glikoproteinie I (<math>\beta_2</math>GPI w klasie IgA, IgG lub IgM) lub antykoagulant toczniowy</li> </ul>	2
układ dopełniacza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małe stężenie C3 lub C4 (poniżej DGN)</li> </ul>	3
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małe stężenie C3 i C4 (poniżej DGN)</li> </ul>	4
swoiste autoprzeciwciała	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anty-dsDNA lub anty-Sm</li> </ul>	6

anty-dsDNA – przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu; anty-Sm – przeciwciała Smith'a; Ig – immunoglobulina.

Przed wprowadzeniem w 2019 r. wspólnych kryteriów opracowanych przez ACR i EULAR przez wiele lat, od 1997 r. stosowano kryteria opracowane przez ACR, zgodnie z którymi do postawienia pewnego rozpoznania konieczne było spełnienie  $\geq 4$  kryteriów spośród 11 domen (Smith 1999, Hochberg 1997). Kryteria te szczegółowo opisano w załączniku 10.1.

## 2.5 Ocena aktywności choroby

Dokładna ocena aktywności choroby ma kluczowe znaczenie dla oszacowania rokowania pacjentów i ryzyka zaostrzeń, uszkodzenia narządów i śmiertelności, a także zapewnienia odpowiedniego leczenia. W przypadku SLE stworzenie wskaźnika aktywności choroby jest trudne, ze względu na dużą liczbę narządów, które mogą być objęte procesem chorobowym, oraz różnorodność zmian, jakie mogą w nich wystąpić. Opracowano kilka zatwierdzonych instrumentów do oceny aktywności choroby. Aktualnie nie istnieje wskaźnik będący złotym standardem do pomiaru aktywności choroby u pacjentów dotkniętych SLE. Wynika to głównie ze znacznej heterogeniczności związanej z chorobą – nie ma jednego narzędzia, które byłoby w stanie uchwycić szerokie spektrum obrazu klinicznego SLE. Z tego względu powstało kilka różnych wskaźników (BILAG, SLEDAI, SIS, SLAM, LAI i inne). Ich zastosowanie w codziennej praktyce może być ograniczone ze względu na ich wykonalność, prostotę i opłacalność. Aktualnie zalecanymi i powszechnie stosowanymi są: wskaźnik SLEDAI-2K (*the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) i wskaźnik BILAG (*the British Isles Lupus Assessment Group*) 2004 (Ohmura 2021, Gordon 2018, Mikdashi 2015, Ceccarelli 2015, Sokalska-Jurkiewicz 2008).

Wskaźnik SLEDAI-2K ocenia aktywność choroby na podstawie obecności lub braku 24 objawów/elementów, natomiast wskaźnik BILAG-2004 jest bardziej skomplikowany i ocenia aktywność choroby w 97 elementach w oparciu o to, jak lekarz leczyłby dany objaw (zasada zamiaru leczenia). Poniższa tabela podsumowuje obydwie wskaźniki – ich podobieństwa i różnice. Zarówno wyniki SLEDAI-2K, jak i BILAG-2004

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

korelują z uszkodzeniem narządów i ryzykiem zgonu – wyższe wyniki są istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia narządów i ryzykiem zgonu. Przede wszystkim wskaźnik BILAG różni się od SLEDAI tym, że może ocenić aktywność każdego narządu, podczas gdy SLEDAI wyraża ogólną aktywność choroby przez całkowity wynik (*Ohmura 2021, Ceccarelli 2015*).

Tabela 6. Porównanie wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 (*Gordon 2018, Mikdashi 2015, Keeling 2018, Ceccarelli 2015, Isenberg 2005*).

	SLEDAI-2K	BILAG-2004
Ogólny opis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena 24 ważonych deskryptorów choroby (16 klinicznych, 8 laboratoryjnych), w 9 układach narządów</li> <li>▪ Obecność objawu jest rejestrowana, jeśli jest obecna w ciągu ostatnich 10 lub 30 dni (30-dniowy okres)</li> <li>▪ Suma odpowiada aktywności choroby</li> <li>▪ <math>\geq 4</math> punktowa zmiana wyniku jest uważana za klinicznie istotną</li> <li>▪ Obecność objawów w różnych układach narządów nie są ważne jednakowo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocenia aktywność choroby w 9 systemach, obejmujących 97 pozycji, na podstawie intencji leczenia</li> <li>▪ Każdemu narządowi przypisywana jest ocena od A do E w zależności od aktywności choroby A: najbardziej aktywna choroba, wymagająca leków immunosupresyjnych i/lub prednizolon <math>&gt;20</math> mg/dobę lub wysokich dawek leków przeciwzkrzepowych; B: aktywność umiarkowana, leki immunosupresyjne o niższej dawce (np. <math>&lt;20</math> mg prednizolon) i/lub inne specyficzne leki; C: łagodna, stabilna choroba, wymagająca jedynie leczenia objawowego; D: wcześniejsza aktywność, obecnie nieaktywne; E: brak wcześniejszej aktywności</li> <li>▪ Ocenia aktywność choroby w ciągu poprzednich 30 dni: 0 = brak 1 = poprawa 2 = to samo 3 = gorzej 4 = nowy</li> <li>▪ Wszystkim objawom w różnych układach narządów przypisuje się równą wagę</li> </ul>
Zalety	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niezawodny, obowiązujący, wrażliwy i reagujący na zmiany w czasie</li> <li>▪ Praktyczny (najczęściej stosowany do celów klinicznych i badawczych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duża liczba elementów, co czyni go najbardziej wszechstronnym narzędziem</li> <li>▪ Uwzględnia aktywność i nasilenie choroby</li> <li>▪ Ocenia poprawę/pogorszenie choroby</li> <li>▪ Wykazuje aktywność w poszczególnych narządach/układach</li> </ul>
Wady	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie rejestruje poprawy lub pogorszenia się wskaźników choroby – tylko obecność/brak elementu</li> <li>▪ Nie umożliwia oceny nasilenia/ciężkości objawów w obrębie układu narządów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formalne szkolenie jest niezbędne dla optymalnej oceny</li> </ul>
Korelacja z punktami końcowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poważne ryzyko uszkodzenia związane z wyższym wynikiem SLEDAI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wynik BILAG może przewidywać ryzyko uszkodzenia narządów i śmiertelności podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji</li> </ul>

Poziom aktywności choroby jest również używany do określenia ciężkości SLE z określonymi kryteriami (zdefiniowanymi przez wyniki SLEDAI-2K lub BILAG) stosowanymi do zdefiniowania łagodnej,

umiarkowanej i ciężkiej choroby (przedstawiono w poniższej tabeli). Przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym SLE to osoby uzyskujące wynik SLEDAI-2K  $\geq 6$  lub wynik  $\geq 2$  BILAG B z ciężkim wynikiem SLEDAI-2K  $> 12$  lub wynik  $\geq 1$  BILAG A. Dodatkowo istnieje możliwość wyróżnienia „klinicznego SLEDAI-2K”, czyli wyniku oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z jakimikolwiek wynikami badania moczu lub badań laboratoryjnych (w tym pomiarami immunologicznymi) tj. obejmujący punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń i nieobejmujący punktów przypisanych gorączce (jak ból głowy i organiczny zespół mózgowy). Przyjmuje się, że pacjenci z nasileniem co najmniej umiarkowanym SLE to osoby uzyskujące wynik klinicznego SLEDAI-2K  $\geq 4$  (Morand 2020).

Wyniki SLEDAI-2K i BILAG można również wykorzystać do określenia nasilenia zaostrzeń choroby (Gordon 2018).

Tabela 7. Definicje nasilenia choroby SLEDAI-2K i BILAG-2004 (Gordon 2018).

Skala	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Opis kliniczny	Klinicznie stabilny toczень bez zagrażającego życiu zajęciu narządu, objawiający się głównie zapaleniem stawów, zmianami śluzówkowo-skórnymi i łagodnym zapaleniem opłucnej	Poważne objawy, które nieleczone spowodowałyby znaczne przewlekłe blizny	Choroba zagrażająca poważnym uszkodzeniem narządów lub życiu
Wynik SLEDAI-2K	$< 6$	6-12	$> 12$
Wynik BILAG	wynik 1 BILAG B	wynik $\geq 2$ BILAG B	wynik $\geq 1$ BILAG A

## 2.6 Przebieg naturalny i rokowanie

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami (*flares*) i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną. Jednak w miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się (przejściowo lub na stałe) nowe objawy. U 10-40% chorych dochodzi do długotrwałych ( $> 1$  rok) remisji lub okresów bez zaostrzeń choroby. U około 70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do zaostrzenia, a u 17-38% ma ono ciężki przebieg (Musiał 2021). Do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby u tych pacjentów konieczne jest więc eskalowanie dawki GKS (Samotij 2018). U ludzi starszych SLE przebiega nieco łagodniej (Musiał 2021).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Na przestrzeni lat obserwowano zmianę przeżywalności chorych na SLE – jeszcze w 1955 roku była to choroba o bardzo złym rokowaniu i jedynie 50% pacjentów przeżywało 5 lat od momentu ustalenia rozpoznania (*Samotij 2018*). W ostatnich latach, przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu, 10 lat przeżywa około 80% chorych, a 20 lat – 65% (*Musiał 2021*).

Podkreśla się także, że wydłużenie czasu przeżycia pacjentów z SLE wiąże się z ryzykiem rozwoju wielu schorzeń towarzyszących oraz trwałego uszkodzenia narządów, często będących powikłaniem przewlekle stosowanego leczenia przeciwłecznikowego (*Musiał 2021, Samotij 2018*). Progresa uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowania GKS (*Musiał 2021*). Długotrwała glikokortykosteroidoterapia i mało wybiórcze zahamowanie aktywności komórek układu odpornościowego stanowią jednak główną przyczynę uszkodzenia narządów oraz powikłań infekcyjnych (*Samotij 2018*). W badaniu przeprowadzonym wśród hiszpańskich 230 pacjentów z SLE skumulowane przeżycie jednoroczne bez uszkodzeń narządów u pacjentów leczonych bez prednizonu, prednizonem w niskich ( $\leq 7,5$  mg/dobę), średnich ( $\leq 30$  mg/dobę) i wysokich dawkach ( $> 30$  mg/dobę) wynosiło odpowiednio 86%, 73%, 64% i 44% ( $p = 0,008$ ) (*Ruiz-Arruza 2014*).

Skumulowana toksyczność leków przyczynia się do istotnego skrócenia przeżycia, a także znacznej śmiertelności pacjentów z toczniem opornym na leczenie lub toczniowym zapaleniem nerek (*Samotij 2018*). Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane kortykosteroidoterapią w SLE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane kortykosteroidoterapią w SLE (*Petri 2014*).

AEs związane kortykosteroidoterapią	Chorzy na SLE stosujących GKS w dawkach $\leq 20$ mg/dzień odpowiednika prednizonu	Chorzy na SLE stosujących GKS w dawkach $> 20$ mg/dzień odpowiednika prednizonu
osteoporoza	10-20%	21-50%
otyłość	$< 16\%$	20-40%
zaburzenia nastroju wymagające interwencji medycznych	około 5%	około 25%
cukrzyca	około 5%	10-20%
złamania	4-5%	10-20%
zaćma	1-10%	3-5%
poważne lub zagrażające życiu zakażenia wymagające hospitalizacji	1-2%	4-5%
martwica jałowa kości	1-2%	3-5%
wrzody lub krwawienie z układu pokarmowego	0-1%	1-2%

Oprócz licznych i dobrze poznanych działań niepożądanych GKS ważnym powikłaniem jest istotnie zwiększone ryzyko incydentów sercowych. Może do nich dochodzić zarówno w mechanizmie pośrednim, poprzez wywoływanie dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, otyłości i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, jak i bezpośrednim, który nie jest do końca poznany, choć sugeruje się, że może być wynikiem przyspieszonego procesu miażdżycowego w zapalnie zmienionych naczyniach wieńcowych. Ten rodzaj powikłań może stanowić jedną z głównych przyczyn jatrogennych zgonów związanych z przewlekłą terapią GKS (*Samotij 2018*).

Rokowanie nie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek; pomimo leczenia u 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Nawroty SLE w nerce przeszczepionej zdarzają się wyjątkowo rzadko (2%) (*Musiał 2021*).

Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), a później – powikłania leczenia (zakażenia), następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica (*Musiał 2021*).

## 2.7 Epidemiologia

### Dane ogólne

Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50:100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Wartości obu wskaźników są większe w populacji Afroamerykanów i Azjatów. (Musiał 2021). Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. r.ż. (Musiał 2021).

W tabeli poniżej zaprezentowano dane epidemiologiczne odnoszące się do poszczególnych regionów świata.

Tabela 9. Zapadalność i zachorowalność na SLE w poszczególnych regionach świata (Barber 2021).

Region	Kraj	Zapadalność	Zachorowalność
Europa	Dania	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 2,3 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety: 4,0 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni: 0,7 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2011 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 45,2 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Estonia	<ul style="list-style-type: none"> <li>w zakresie 1,5-1,8 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w zakresie 37-40 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Francja	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 3,3 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety: 5,5 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni: 0,9 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2010 r. <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 47,0 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety: 79,1 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni: 11,8 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Grecja (Kreta)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 7,4 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2013 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 123,4 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Hiszpania	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 210 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Malta	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 1,5 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem 29,3 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 8,82 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2014 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 55,8 : 100 000 osób;</li> </ul>
	Węgry	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 3,8 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2016 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem 70,5 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 4,9 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety: 8,3 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni: 1,4 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2012 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 97,0 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>rasa biała: 134,5 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>Hindusi: 193,1 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>Afroamerykanie: 179,8 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>Chińczycy: 188,4 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 2,0 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	w 2012 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 39,2 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety: 68,8 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni: 9,0 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>

Region	Kraj	Zapadalność	Zachorowalność
Ameryka Północna	Kanada [prowincja Alberta]	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 4,4 : 100 000 osób;</li> <li>kobiety: 7,7 : 100 000 osób;</li> <li>mężczyźni: 1,3 : 100 000 osób;</li> </ul>	w 2015 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 90 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety: 156,7 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni 25,5 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 46,9 : 100 000 osób;</li> </ul>	w 2016 r.: <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 366,6: 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Argentyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 6,3 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 58,6 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
Ameryka Południowa	Kolumbia	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem, współczynnik surowy: 91,9 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>ogółem u osób w wieku <math>\geq 18</math> lat, współczynnik surowy: 126,3 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>kobiety, współczynnik standaryzowany: 204,3 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>mężczyźni, współczynnik standaryzowany: 20,2 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
Azja	Chiny	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 37,6 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
Australia i Nowa Zelandia	Australia	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 45,3 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>rdzenni mieszkańcy: 92,8 : 100 000 osobo-lat;</li> </ul>
	Nowa Zelandia	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem (Auckland): 18 : 100 000 osobo-lat;</li> <li>Polinezyjki: 99 : 100 000 osobo-lat.</li> </ul>
Afryka	Kenia [Nairobi]	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 3 299,5</li> </ul>
	Senegal [Dakar]	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 7 713,5</li> </ul>
	Uganda [Kampala]	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 5 495,6</li> </ul>

## Polska

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej.

W pracy *Śliwczyński 2015* oszacowano (na podstawie danych NFZ o hospitalizacjach spowodowanych rozpoznaniem głównym i dodatkowym M32.X i L93.X [toczeń rumieniowaty krążkowy]), że w 2012 r. zapadalność na SLE w Polsce wyniosła 52,183:100 000 mieszkańców. Przyjmuje się, że w latach 2008-2012 w Polsce średnio rocznie było leczonych około 20 000 chorych na SLE i liczba ta była stabilna (*Śliwczyński 2015*). Taką samą wartość podano w raporcie „*Perspektywa Pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce*” (Kotarba 2017).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



W pracy *Śliwczyński 2015* oszacowano ponadto, że leczono 5,1 razy częściej kobiety niż mężczyzn; zapadalność w obu grupach wynosiła odpowiednio na 84,738:100 000 mieszkańców i 17,38:100 000 mieszkańców. Większość pacjentów była w wieku 48-56 lat (*Śliwczyński 2015*).

Z kolei w badaniu *Tomczyk-Socha 2018* obejmującym 71 pacjentów z SLE leczonych w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 7,9:1. Średni wiek w momencie pierwszego zaobserwowania objawów SLE wynosił 31,5 lat (SD: 11,8), a w momencie postawienia diagnozy 36,5 lat (SD: 13,94) – opóźnienie diagnozy wyniosło więc 5 lat (SD: 5,24) (*Tomczyk-Socha 2018*).

W raporcie Instytutu Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego opartym na corocznych podsumowaniach sprawozdań sporządzonych przez świadczeniodawców, zweryfikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przedstawiono dane dotyczące sumarycznej liczby pacjentów, u których jako główne rozpoznanie uprawniające do udzielenia świadczenia wskazane zostało jedno z rozpoznań wg klasyfikacji ICD-10 dotyczące SLE (M32, M32.0, M32.1, M32.8 i M32.9) i którym udzielono świadczeń z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna lub leczenie szpitalne. W roku 2011 i 2012 liczba chorych na SLE zgodnie z powyższymi kryteriami wyniosła odpowiednio 12 448 oraz 12 972 osób. Należy jednak mieć na uwadze, że wartość ta nie uwzględnia pacjentów, którzy uzyskali świadczenia wyłącznie w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) oraz że jeden pacjent może w trakcie roku uzyskać świadczenia w kilku rodzajach sprawozdawanych świadczeń. Dodatkowo w publikacji tej przedstawiono dane o liczbie pacjentów z rozpoznaniem SLE w poszczególnych województwach, która ogółem we wszystkich województwach wyniosła odpowiednio 15 412 osób w 2011 r. i 15 953 osób w 2012 r. (*Gierczyński 2013*).

## 2.8 Leczenie SLE

Opieka na chorymi na SLE jest wielodyscyplinarna, oparta na decyzjach podejmowanych wspólnie przez pacjenta i lekarza. Powinna uwzględniać koszty indywidualne, medyczne i socjalne. **Celem leczenia jest (i) poprawa w długookresowych efektach klinicznych, w tym w przeżyciu, (ii) uzyskanie remisji całkowitej (brak aktywności klinicznej bez zastosowania OCS i immunosupresantów) lub jeżeli to niemożliwe, uzyskanie niskiej aktywności choroby we wszystkich narządach, utrzymane przy jak najniższej dawce OCS, (iii) zapobieganie narastaniu uszkodzeń i minimalizowanie działań niepożądanych leków, (iv) poprawę jakości życia oraz (v) zapobieganie zaostrzeniom choroby (Fanouriakis 2019).**

W początkowym okresie leczenia, w momencie, gdy zajęte są narządy ważne dla życia, konieczne jest stosowanie intensywnej immunosupresji w celu kontroli aktywności przebiegu choroby. W późniejszym czasie leczenie immunosupresyjne również jest stosowane, lecz mniej intensywnie, aby utrzymać początkową odpowiedź na leczenie oraz aby zapobiegać nawrotom (Musiał 2021).

W leczeniu SLE stosuje się szereg leków, z różnych grup opisanych w tabeli poniżej.

Tabela 10. Leki stosowane w terapii SLE (Musiał 2021, Fanouriakis 2019, Woźniacka 2018).

Grupa leków	Sposób prowadzenia terapii
leki przeciwmalaryczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hydroksychlorochina (HCQ)</li> <li>• chlorochina (CQ)</li> <li>• mepakryna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ (w dawce 200-400 mg/dzień; dawka podtrzymująca &lt; 5 mg/kg) jest rekomendowana u wszystkich chorych, jeśli nie ma przeciwwskazań w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg realnej masy ciała;</li> <li>• CQ (w dawce &lt; 2,5 mg/kg/dzień) może być stosowana u niektórych chorych na SLE, w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji HCQ</li> <li>• mepakryna (50-100 mg/dzień) stosowana jest zwykle u chorych z postacią skórą SLE;</li> </ul>
glikokortykosteroidy (GKS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowane są zarówno w indukcji remisji, jak i w zaostrzeniach, jak i w leczeniu podtrzymującym; droga podania i dawka GKS zależy od aktywności choroby, jej ciężkości i typu zajętych narządów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w postaci łagodnej i umiarkowanej dawka początkowa ≤ 0,5 mg/kg/dobę, w postaci łagodnej bez leczenia indukującego;</li> <li>○ w postaci ciężkiej pulsy dożylnie podawanego metyloprednizolonu (najczęściej w dawce 250–1000 mg/dobę przez 1–3 dni) powodują natychmiastowy efekt terapeutyczny i umożliwiają zastosowanie niższych dawek doustnych GKS na początku leczenia; następnie należy stosować postać doustną w dawce 0,5-0,7 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na prednizon) ze stopniową redukcją dawki;</li> <li>○ w leczeniu podtrzymującym dąży się do stosowania GKS w najmniejszych skutecznych dawkach, a jeśli to możliwe do całkowitego ich odstawienia; GKS w przewlekłym leczeniu podtrzymującym powinny być stosowane w dawkach mniejszych niż 7,5 mg/dobę odpowiednika prednizonu;</li> <li>○ w przypadku długotrwałej remisji można rozważyć odstawienie GKS przy utrzymaniu leku przeciwmalarycznego;</li> </ul> </li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Sposób prowadzenia terapii
leki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat (MTX)</li> <li>• azatiopryna (AZA)</li> <li>• mykofenolan mofetylu (MMF)</li> <li>• cyklofosfamid (CTX)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór leku zależy głównie od lokalizacji zmian i ich ciężkości, planów prokreacyjnych, działań niepożądanych i ceny;</li> <li>• MTX, AZA lub MMF stosowane są u chorych nieodpowiadających na leczenie HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u chorych, u których nie można zredukować dawek GKS do zalecanych w leczeniu podtrzymującym; w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów leki immunomodulujące/immunosupresyjne mogą być uwzględnione już na początku terapii;</li> <li>• CTX może być stosowany w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne;</li> </ul>
leki biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• belimumab (BEL)</li> <li>• rytuksymab (RTX)</li> <li>• anifrolumab (ANI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączenie BEL należy rozważyć u chorych, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na standardowe leczenie (HCQ i GKS w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi), co jest definiowane jako utrzymywanie się aktywności SLE niepozwalające na redukcję dawki GKS i/lub częste nawroty SLE;</li> <li>• leczenie RTX należy rozważyć u chorych, u których występuje oporna na leczenie postać z zajęciem ważnych życiowo narządów lub nietolerancja/przeciwskazania do stosowania standardowych leków immunosupresyjnych;</li> <li>• leczenie ANI jest wskazane jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (<i>ChPL Saphnelo 2022</i>).</li> </ul>

Kortykosteroidy odgrywają ważną rolę w leczeniu SLE, zwłaszcza u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Stosowanie GKS związane jest jednak zarówno z krótko-, jak i długoterminowymi skutkami ubocznymi, które są głównymi problemami w leczeniu SLE (*Ugarte-Gil 2021, Stojan 2017*). Wykazano, że ich długotrwałe stosowanie, nawet w mniejszych dawkach, zwiększa ryzyko uszkodzenia narządów. Z każdym zwiększeniem średniej dziennej dawki o 1 mg prednizonu, niezależnie od wyjściowej dawki prednizonu, ryzyko rozwoju jakiegokolwiek nowego uszkodzenia narządu wzrastało o około 3% (HR = 1,028, p < 0,001), co przekładało się na 15% (HR = 1,150 [95% CI: 1,112; 1,188], p < 0,001) zwiększone ryzyko związane ze średnim zwiększeniem dawki prednizonu o 5 mg/dobę. Współczynnik ryzyka uszkodzenia narządu wzrasta dramatycznie przy dawkach prednizonu od 6 do 12 mg/dobę (*Al Sawah 2015*).

Ponadto zastosowanie glikokortykosteroidów pogłębia istniejące już u chorych na SLE ryzyko sercowo-naczyniowe (związane z zaburzeniami gospodarki lipidowej, ciśnienie krwi, otyłością i cukrzycą) i jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia (*Stojan 2017, Herrinton 2016*). W badaniu z udziałem 3 030 pacjentów ryzyko zakażenia było czterokrotnie wyższe u pacjentów rozpoczynających leczenie kortykosteroidami ≤ 15 mg/dobę (bez leków przeciwmalarycznych) w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie przeciwmalaryczne (bez kortykosteroidów) (*Herrinton 2016*). Inne ważne potencjalne działania niepożądane kortykosteroidów obejmują rozwój martwicy i osteoporozy, zaburzenia nastroju i zaćmę (*Ugarte-Gil 2021*).

#### Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Celem nowoczesnego leczenia SLE jest więc osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów (Fanouriakis 2019).

Wytyczne *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) z 2019 r. definiują cel leczenia jako:

- osiągnięcie remisji – wartość wskaźnika SLEDAI = 0 oraz leczenie wyłącznie HCQ bez GKS;
- osiągnięcie niskiej aktywności choroby – wartość wskaźnika SLEDAI  $\leq$  4 oraz leczenie: HCQ, prednizolonem w dawce  $\leq$  7,5 mg/dobę oraz lekami immunosupresyjnymi w stabilnej dawce, przy ich dobrej tolerancji (Fanouriakis 2019).

### 2.8.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej przeszukiwano dokumenty i witryny internetowe wiodących towarzystw naukowych. Odnaleziono dokumenty opublikowane przez:

- *Polskie Towarzystwo Dermatologiczne* (PTD) – 2018 (Woźniacka 2018);
- *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) – 2019 (Fanouriakis 2019), 2022 (Drosos 2022);
- *European League Against Rheumatism* (EULAR), *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association* (ERA–EDTA) – 2019 (Fanouriakis 2020);
- *British Association of Dermatologists* (BAD) – 2021 (O’Kane 2021);
- *Kidney Improving: Improving Global Outcomes* (KDIGO) – 2021 (KDIGO 2021);
- *British Society for Rheumatology* (BSR) – 2018 (Gordon 2018);

Data ostatniego wyszukiwania: 23.06.2022 r.

W przeglądzie uwzględniono wytyczne międzynarodowe – światowe i europejskie oraz z krajów Europy lub Ameryki Północnej opublikowane w języku angielskim. W treści opisu wytycznych zawarto dane dotyczące siły rekomendacji i kategorii dowodów naukowych [podane w nawiasie kwadratowym], których szczegółowy opis został umieszczony w załączniku. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji, które wydano w latach 2017-2022 r.

Z uwagi na fakt, iż w części odnalezionych dokumentów poruszano jedynie zagadnienia dotyczące leczenia chorych na SLE z poszczególnymi manifestacjami objawów w opisie wprowadzono podział na wytyczne ogólne oraz dotyczące poszczególnych grup objawów.

### 2.8.1.1 Wytyczne ogólne leczenia SLE

#### 2.8.1.1.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)

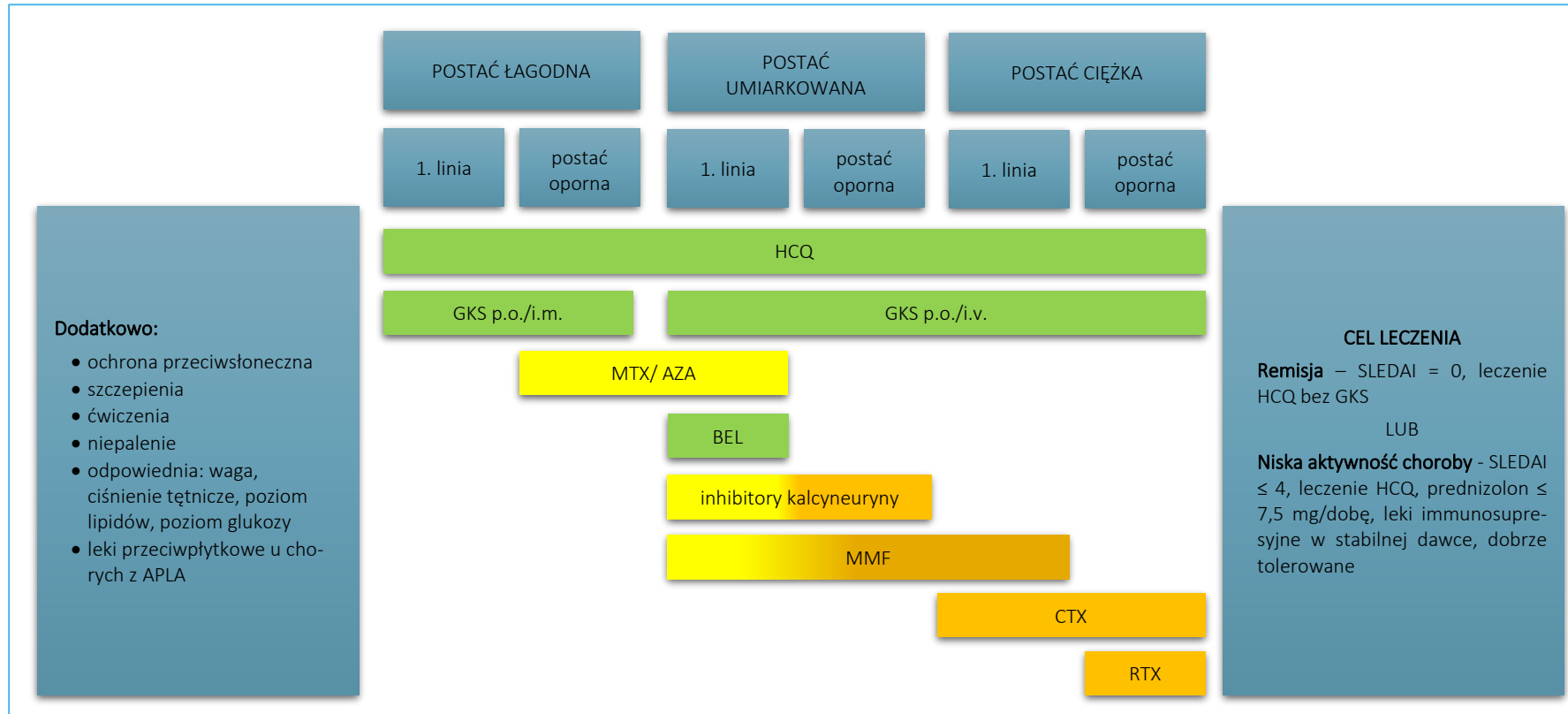
W 2019 r. opublikowano zaktualizowane zalecenia *European Alliance of Associations for Rheumatology (Fanouriakis 2019)*.

Zalecane leczenie toczenia rumieniowatego układowego obejmuje podawanie:

- **hydroksychlorochiny (HCQ)**, która o ile nie ma przeciwwskazań, zalecana jest u wszystkich pacjentów z SLE [1b/A], w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg/ masy ciała [3b/C]. W przypadku braku czynników ryzyka retinopatii, okulistyczne badanie przesiewowe (z ocenie widzenia i/lub optycznej koherentnej tomografii siatkówki) należy wykonać na początku leczenia, po 5 latach, a następnie co roku [2b/B];
- **glikokortykoidów (GKS)**, które mogą być stosowane w różnych dawkach i drogach podania, zależących od rodzaju i stanu zajętego narządu [2b/C]. Pulsy dożylnie metyloprednizolonu (najczęściej w dawce 250–1000 mg/ dobę przez 1–3 dni) powodują natychmiastowy efekt terapeutyczny i umożliwiają zastosowanie niższych dawek doustnych GKS na początku leczenia [3b/C]. GKS w przewlekłym leczeniu podtrzymującym powinny być stosowane w dawkach mniejszych niż 7,5 mg/dobę odpowiednika prednizonu [1b/B] oraz odstawione, kiedy tylko jest to możliwe;
- **leków immunosupresyjnych**, które należy stosować u pacjentów nieodpowiadających na HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak **metotreksat**, [1b/B] **azatiopryna** [2b/C] lub **mykofenolan** [2a/B]. W przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów leki immunomodulujące/immunosupresyjne mogą być uwzględnione już na początku terapii [2b/C]. **Cyklofosfamid** może być stosowany w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne [2b/C];
- **leków biologicznych** wskazanych dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (połączenie HCQ i GKS z lekami immunosupresyjnymi lub bez), zdefiniowaną jako

resztkowa aktywność choroby uniemożliwiająca zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i/lub częste nawroty, należy rozważyć dodatkowe leczenie **belimumabem** [1a/A]. W przypadku choroby zagrażającej narządom, odpornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych można rozważyć zastosowanie **rytuksymabu** [2b/C] (*Fanouriakis 2019*).

Wykres 2. Algorytm leczenia SLE wg EULAR (Fanouriakis 2019).



LEGENDA: Poszczególne kolory przypisane lekowi oznaczają stopnie rekomendacji



POSTAĆ ŁAGODNA – objawy ogólne/łagodne zapalenie stawów/rumień ≤ 9% BSA/PLT 50–100 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, SLEDAI ≤ 6, BILAG C lub ≤ 1 BILAG B;

POSTAĆ UMIARKOWANA – zapalenia stawów jak RZS/rumień 9–18% BSA/zapalenie naczyń skóry ≤ 18% BSA, PLT 20–50 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, zapalenie błon surowiczych/SLEDAI 7–12, ≥ 2 BILAG B;

POSTAĆ CIĘŻKA – ciężkie zajęcie narządowe (nerki, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie rdzenia kręgowego, zajęcie układu oddechowego, zapalenie naczyń kręzki), trombocytopenia z PLT < 20 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, zespół podobny do TTP lub ostry zespół aktywacji hemafagocytarny, SLEDAI > 12, ≥ 1 BILAG A.

AZA – azatiopryna; BEL – belimumab; BILAG – *British Isles Lupus Assessment Group*; BSA – powierzchnia zajętej skóry (z ang. *body surface area*); CTX – cyklofosfamid;

GKS – glikokortykosteroidy; HCQ – hydroksychlorochina; MMF – mykofenolan mofetylu; MTX – metotreksat; PLT – płytki krwi; RTX – rytuksymab; SLEDAI – *SLE Disease Activity Index*.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

### 2.8.1.1.2 British Society for Rheumatology (BSR)

Eksperti *British Society for Rheumatology* (BSR) wydali w 2018 r. zalecenia dotyczące postępowania u chorych na SLE (*Gordon 2018*).

Pośród leków, które należy rozważyć w przypadku pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby niezagrażającym narządom wskazano: leki modyfikujące przebieg choroby – **HCQ** [1 ++/A] i **MTX** [1+/A] i **krótkie kursy NLPZ** [3/D] stosowane w celu kontroli objawów. Leki te pozwalają również na uniknięcie lub zmniejszenie dawki GKS. Leczenie prednizolonem w małej dawce do 7,5 mg/kg/dzień może być konieczne w ramach leczenia podtrzymującego [2+/C]. W przypadku manifestacji skórnych zastosowane mogą być preparaty do stosowania miejscowego [2+/C], a w przypadku zapalenia stawów iniekcje [4/D]. W profilaktyce i leczeniu zmian skórnych wywołanych promieniowaniem UV istotne znaczenie ma stosowanie ochrony przeciwsłonecznej UVA i UVB o wysokim współczynniku (SPF) [2 ++/B]. Należy również poinformować pacjentów o unikaniu słońca oraz stosowanie odzieży ochronnej [4/D] (*Gordon 2018*).

Postępowanie w przypadku umiarkowanego SLE obejmuje stosowanie **wyższych dawek GKS**: prednizolonu (do 0,5 mg/kg/dzień) [2+/C] lub stosowanie domięśniowych [4/D] lub dożylnych dawek metyloprednizolonu [2+/C]. Leki immunosupresyjne są często wymagane do kontrolowania czynnej choroby i są środkami pozwalającymi na zmniejszenie dawki stosowanych steroidów [2+/C], co w konsekwencji może zmniejszyć ryzyko narastania długoterminowych szkód [4/D]. **MTX** [1+/A], **AZA** [2+/C], **MMF** [2++/B], **cyklosporyna** [2+/C] i **inne inhibitory kalcyneuryny** [3/D] należy rozważyć w przypadku zapalenia stawów, chorób skóry, zapalenia serologicznego, zapalenia naczyń lub cytopenii, jeśli leczenie HCQ jest niewystarczające. W przypadkach opornych należy rozważyć stosowanie **belimumabu** [1+/B] lub **rytuk-symabu** [2+/C]. Leczenie powinno się odbywać się w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu tocznia, przy użyciu tego typu leków (*Gordon 2018*).

Pacjenci z ciężką postacią SLE, w tym z objawami nerkowymi wymagają dokładnej diagnozy, celem wykluczenia innych przyczyn, w tym infekcji [4/D]. Leczenie uzależnione jest od podstawowej etiologii (zapalnej i/lub zakrzepowej), w zależności od której pacjenci powinni być odpowiednio leczeni immunosupresją i/lub otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe [4/D]. Schematy immunosupresyjne dla ciężkiej, aktywnej postaci SLE obejmują **dożylne stosowanie GKS** – metyloprednizolonu [2+/C] lub **doustny prednizolon w dużych dawkach** (do 1 mg/kg/dzień) [4/D] w celu wywołania remisji lub częściowej w ramach protokołu leczenia innym lekiem immunosupresyjnym [4/D]. **MMF** lub **CYC** są stosowane w większości przypadków toczniowego zapalenia nerek oraz opornej, ciężkiej postaci SLE bez objawów nerkowych

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



[2++/B]. **Terapie biologiczne, belimumab** [1+/B] lub **rytuksymab** [2+/C] należy rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, w przypadku chorych, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji. **IVIG** [2/D] i **plazmaferezę** [3/D] należy rozważyć u pacjentów z oporną na leczenie cytopenią, zakrzepowującą plamicą małopłytkową (TTP, z ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*) [1+/B], szybko pogarszającym się stanem ostrego splątania i katastrofalnym wariantem zespołu antyfosfolipidowego (*Gordon 2018*).

## 2.8.1.2 Wytyczne dot. leczenia zmian skórnych w przebiegu SLE

### 2.8.1.2.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)

W wytycznych EULAR, poza rekomendacjami ogólnymi wydano również zalecenia dotyczące postępowania u chorych z manifestacjami skórnymi SLE (*Fanouriakis 2019*).

Do pierwszej linii terapii zmian skórnych zalicza się **leki miejscowe (GKS, inhibitory kalcyneuryny)** [2b/B], **leki antymalaryczne (HCQ, kwinakryna)** [1a/A] i/lub **systemowe GKS** [4/C]. W przypadkach niereagujących na leczenie lub wymagających dużych dawek GKS należy dodać **metotreksat** [3a/B], **retinoidy** [4/C], **dapson** [4/C] lub **mykofenolan** [4/C].

### 2.8.1.2.2 Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 r. dotyczyły leczenia postaci skórnych tocznia rumieniowatego (z ang. *cutaneous lupus erythematosus*, CLE) (*Woźniacka 2018*).

Jak zaznaczono w dokumencie uwagi na różnorodność objawów klinicznych i odmienne nasilenie procesu chorobowego nie ma jednolitego postępowania terapeutycznego, a w ostatnich latach dominuje tendencja do leczenia spersonalizowanego, ukierunkowanego na osiągnięcie całkowitej lub częściowej remisji objawów i zmian narządowych (*treat to target*) (*Woźniacka 2018*).

W opinii PTD w leczeniu skórnych postaci tocznia rumieniowatego najczęściej uzyskuje się poprawę, stosując terapię miejscową i fotoprotekcję. W przypadku braku poprawy należy dołączyć leczenie ogólne, w pierwszej kolejności preparaty przeciwmalaryczne (HCQ, chlorochina [CQ]) (*Woźniacka 2018*).

Jako leczenie pierwszego wyboru w ramach terapii miejscowej zaleca się **aplikację GKS**, która jest skuteczna we wszystkich skórnych postaciach SLE, przy czym GKS o wyższej sile działania są bardziej skuteczne niż GKS o słabszym działaniu, jedna ze względu na działania niepożądane leki z tej grupy należy stosować okresowo, nie dłużej niż kilka tygodni. Ten sposób terapii można powtarzać wielokrotnie.

W przypadku zmian charakterze rozsiałym lub z tendencją do bliznowacenia wskazane jest dołączenie do leczenia miejscowego środków przeciwmalarycznych. Jako równie skuteczne w terapii miejscowej CLE w wytycznych wskazano również inhibitory kalcyneuryny, które mogą być stosowane zwłaszcza w leczeniu zmian na twarzy, z nasilonym rumieniem i obrzękiem. Ponadto, zalecane są one jako leki pierwszego wyboru lub kontynuacja terapii po odstawieniu miejscowych GKS. U pacjentów z rozsiałymi wykwitami lub tendencją do bliznowacenia można zastosować leczenie skojarzone z lekami przeciwmalarycznymi, a w przypadku przerostowych zmian skórnych lub zmian opornych na dotychczasowe leczenie należy rozważyć miejscowe zastosowanie retinoidów. Nie zaleca się miejscowej foto-, lasero- i krioterapii (Woźniacka 2018).

W odniesieniu do leczenia ogólnego CLE wskazano, że lekami:

- pierwszego wyboru są hydroksychlorochina (HCQ), chlorochina (CQ), glikokortykosteroidy (GKS);
- drugiego wyboru: metotreksat (MTX), acytretyna (ACY), izotretynoina, sulfony (lek pierwszego wyboru w postaci pęcherzowej);
- trzeciego wyboru: mykofenolan mofetylu (MMF) (Woźniacka 2018).

**Leki przeciwmalaryczne** są szczególnie przydatne w leczeniu pacjentów z ryzykiem rozwoju zmian narządowych. Maksymalna dzienna dawka dla **HCQ** wynosi 5-6,5 mg/kg należnej masy ciała, natomiast dla **CQ** 2,3-3 mg/kg należnej masy ciała. Nie należy łączyć tych leków ze względu na potencjalnie toksyczne działanie na narząd wzroku. **Ogólna glikokortykosteroidoterapia** jest najbardziej skuteczna w leczeniu CLE, jednak ze względu na możliwe działania niepożądane wskazaniem do stosowania tych leków są przypadki CLE o ciężkim przebiegu i rozsiałym charakterze. Zalecana dawka to 0,5-1 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub metyloprednizonu, lub równoważne dawki innych GKS. U części pacjentów możliwe jest uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego po zastosowaniu mniejszej dawki GKS. W uzasadnionych przypadkach stosowane są pulsy z 1 g metyloprednizolonu. Czas leczenia GKS należy maksymalnie skrócić wraz z poprawą kliniczną, aż do całkowitego odstawienia GKS (Woźniacka 2018).

**Metotreksat**, stosowany w postaciach opornych na wcześniejsze leczenie, zalecany jest jako lek drugiego wyboru, zwłaszcza w przypadkach SCLE i w skojarzeniu z lekami przeciwmalarycznymi. MTX podawany jest zwykle w dawce 15-25 mg tygodniowo. Również retinoidy stosowane ogólnie uznawane są za leki drugiego wyboru, zwłaszcza w niepowodzeniu leczniczym u pacjentów z DLE i SCLE. **Retinoidy** są szczególnie wskazane w przypadkach CLE z tendencją do przerostu i hiperkeratozy. Skojarzona terapia retinoidami i lekami przeciwmalarycznymi jest bardziej skuteczna niż te preparaty zastosowane w

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

monoterapii. Zalecana dawka dla acytretyny i izotretynoiny wynosi 0,2-1 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na ich teratogenne działanie konieczne jest stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia i po jego zakończeniu (izotretynoina 1 miesiąc, acytretyna 3 lata). **Sulfony (dapson** – produkt leczniczy Disulone) są skuteczne w leczeniu SCLE, LEP, *urticarial vasculitis* i zmian wrzodziejących błony śluzowej jamy ustnej. Szczególnym wskazaniem do ich stosowania jest postać pęcherzowa, w której uzyskuje się remisję pomimo braku skuteczności leków przeciwmalarycznych i GKS – zalecane są w niej jako leki pierwszego wyboru. W pozostałych postaciach CLE sulfony zaleca się jako leki drugiego wyboru w skojarzeniu ze środkami przeciwmalarycznymi. Rekomendowaną dawkę początkową 50 mg/dobę można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 1,5 mg/kg m.c., w zależności od uzyskiwanej poprawy klinicznej i rozwoju objawów ubocznych, do których najczęściej należą zaburzenia hematologiczne i neurologiczne (*Woźniacka 2018*).

**Mykofenolan mofetylu** zaliczany jest do leków trzeciego wyboru w przypadkach CLE opornych na dotychczasowe metody leczenia. Wskazane jest kojarzenie go z lekami przeciwmalarycznymi. Początkową dawkę 2 × 500 mg można zwiększać do 3 g/dobę w zależności od efektu klinicznego. W czasie leczenia wskazana jest comiesięczna kontrola parametrów krwi, funkcji wątroby i nerek (*Woźniacka 2018*).

**Inne leki immunosupresyjne**, takie jak **azatiopryna**, **cyklofosfamid**, **cyklosporyna** lub **lek biologiczny belimumab**, nie są wskazane u pacjentów bez zmian narządowych lub ogólnoustrojowych. Do leczenia CLE nie są rekomendowane: dożylna wlewy immunoglobulin, przeciwciała anti-CD4, anti-TNF- $\alpha$ , rytuksymab, INF- $\alpha$ , leflunomid, danazol i zewnątrzustrojowa fotofereza (*Woźniacka 2018*).

### 2.8.1.2.3 British Association of Dermatologists (BAD)

W 2021 r. eksperci *British Association of Dermatologists* (BAD) opublikowali wytyczne dotyczące terapii chorych na postać skórną SLE (CLE) (*O’Kane 2021*).

W leczeniu pacjentów, u których objawy są rozległe i/lub choroba ma postać aktywną zaleca się stosowanie terapii systemowych (*O’Kane 2021*).

Jako leczenie pierwszego rzutu eksperci wskazują **leki przeciwmalaryczne**, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z **miejscowymi GKS**. Wyższe dawki początkowe leków przeciwmalarycznych należy rozważyć u osób z ciężkim lub rozsianym CLE lub podtypami w największym ryzyku bliznowacenia (np. DLE i toczeń głęboki). W tej grupie chorych należy także rozważyć na początku jednoczesne stosowanie GKS ogólnoustrojowych (*O’Kane 2021*).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Sporadyczne stosowanie leków przeciwmalarycznych należy rozważyć u osób z sezonowym CLE (np. letnimi zaostrzeniami światłoczułego tocznia rumieniowatego i zimowymi zaostrzeniami odmrozinowego).

- **Hydroksychlorochina** (HCQ) powinna być stosowana w dawkach 200–400 mg dziennie. Dzienna dawka podtrzymująca HCQ nie powinna przekraczać 5 mg/kg rzeczywistej masy ciała. Pacjentów z CLE otrzymujących HCQ należy przebadać pod kątem retinopatii – corocznie badania przesiewowe są zalecane u wszystkich pacjentów, którzy przyjmują HCQ przez > 5 lat (powinny one obejmować optyczną koherentną tomografię siatkówki i obrazowanie dna oka), przy czym coroczne badanie przesiewowe można rozpocząć po 1 roku leczenia jeśli istnieją dodatkowe czynniki ryzyka toksyczności siatkówkowej (tj. jednoczesne leczenie tamoksyfenem lub zaburzeniami czynności nerek [eGFR < 60 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>] lub jeśli dzienna dawka HCQ wynosi > 5 mg/kg).
- Jako alternatywny lek pierwszego rzutu u chorych na CLE z toksycznością siatkówkową można rozważyć **mepakrynę** (50-100 mg dziennie). Leczenie to (do 200 mg dziennie) należy rozważyć także u osób z CLE odpornym na standardowe leczenie, jeśli leki przeciwmalaryczne lub inne terapie są przeciwwskazane.
- **Chlorochina** (CQ) może być rozważona jako trzeciorzędowy lek przeciwmalaryczny. Coroczną ocenę siatkówki należy przeprowadzić u wszystkich osób stosujących CQ po 1 roku terapii (O’Kane 2021).

Jako leczenie drugiego rzutu w przypadku pacjentów z CLE opornym na leczenie monoterapią HCQ należy rozważyć mepakrynę w połączeniu z HCQ. Nie należy stosować HCQ w połączeniu z CQ z uwagi na zwiększone ryzyko retinopatii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania maksymalnych dawek HCQ/CQ oraz w połączeniu z mepakryną, ze względu na niepewność dotyczącą bezpieczeństwa siatkówkowego takich skojarzeń (O’Kane 2021).

U pacjentów z ciężkim lub rozsianym CLE lub z podtypami z największym ryzykiem bliznowacenia (m.in. pacjentów z DLE z wysokim ryzykiem trwałego uszkodzenia, dużym obciążeniem chorobami itp.) należy rozważyć **GKS doustne/dożylne** m.in. metyloprednizolon. Należy upewnić się, że pacjenci otrzymujący długotrwale doustne GKS (> 3 tygodnie czasu trwania) i wymagający ich częstych kursów (trzy lub cztery w roku) są regularnie monitorowani w trakcie przebiegu leczenia w celu identyfikacji i zapobiegania osteoporozie indukowanej steroidami i niewydolności nadnerczy. Przed zastosowaniem GKS ogólnoustrojowych należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące i stosunek ryzyka do korzyści (O’Kane 2021).

**Metotreksat (MTX)** (do 25 mg raz w tygodniu) można rozważyć u osób z CLE z niewystarczającą odpowiedzią na terapię miejscową i leki przeciwmalaryczne. Skojarzenie MTX z lekami przeciwmalarycznymi można rozważyć u osób z CLE z częściową reakcją na terapię miejscowe i leki przeciwmalaryczne. Zmianę formy doustnej na podanie podskórne MTX można rozważyć w przypadku, gdy odpowiedź jest nieoptymalna lub w przypadku znaczących skutków ubocznych ze strony przewodu pokarmowego (*O’Kane 2021*).

**Doustny mykofenolan mofetylu (MMF)**, zazwyczaj rozpoczynany od dawki 500 mg dwa razy dziennie i zwiększono do 1,5 g dwa razy dziennie, w zależności od odpowiedzi i tolerancji) można rozważyć u osób z CLE z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe i leki przeciwmalaryczne. Skojarzenie mykofenolanu mofetylu z lekami przeciwmalarycznymi można rozważyć u osób z CLE z częściową odpowiedzią na terapię miejscową i leki przeciwmalaryczne. Przejście mykofenolanu sodu w postaci dołecitowych tabletek powlekanych (w dawce 360 mg co odpowiada 500 mg MMF) należy rozważyć w przypadku istotnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (*O’Kane 2021*).

**Dapson** (zazwyczaj rozpoczynany od 50 mg dziennie i zwiększany do 150 mg dziennie, w zależności od odpowiedzi i tolerancji) należy rozważyć jako opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu u osób z SCLÉ i pęcherzowym SLE. Jako opcja leczenia systemowe drugiego rzutu dapson powinien być rozważony u osób z CLE (*O’Kane 2021*).

**Acytretyna** (25-50 mg dziennie) może być rozważana jako drugą linię leczenia systemowego należy rozważyć u wszystkich chorych z CLE. Stosowanie acytretyny należy także rozważyć u osób z hiperkeratyzującym DLE opornym na terapię miejscową i leki przeciwmalaryczne (*O’Kane 2021*).

Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania alitretynoiny w CLE (*O’Kane 2021*).

Chociaż **rytuksymab (RTX)** wykazał korzyści w leczeniu SLE, nie ma wystarczających dowodów na poparcie jego rutynowego stosowania w CLE. Stosowanie RTX należy rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta z CLE opornym na leczenie, gdzie konwencjonalne leczenie systemowe zawiodło (*O’Kane 2021*).

Podobnie, nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania **belimumabu (BEL)** u osób z CLE. Stosowanie BEL należy rozważyć u kwalifikujących się osób z SLE z zajęciem skóry w przypadku, gdy konwencjonalnych terapię ogólnoustrojowe zawiodły (*O’Kane 2021*).

**Podawanie dożylnie immunoglobulin dożylnie (IVIg)** należy rozważać indywidualnie u osób z CLE opornym na leczenie, gdzie zawiodły konwencjonalne terapie systemowe (*O’Kane 2021*).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania **azatiopryny** lub **cyklosporyny** w leczeniu CLE (*O’Kane 2021*).

Chociaż w przypadku **cyklofosfamidu** istnieją solidne dowody na zastosowanie w ciężkim SLE z zajęciem dużych narządów, nie ma wystarczających dowodów na poparcie jego zastosowania w leczeniu CLE (*O’Kane 2021*).

Należy rozważyć podanie **klofazyminy** (100 mg dziennie) jako trzeciej linii leczenia systemowego u osób z CLE z lub bez SLE. Należy unikać jednoczesnego przepisywania klofazyminy i leków przeciwmalarycznych u osób z CLE, ponieważ mogą powodować przebarwienia skóry (*O’Kane 2021*).

### 2.8.1.3 Wytyczne dot. leczenia innych zmian w przebiegu SLE

#### 2.8.1.3.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)

W wytycznych EULAR, poza rekomendacjami ogólnymi wydano również zalecenia dotyczące postępowania u chorych z innymi manifestacjami SLE (*Fanouriakis 2019*). Ponadto eksperci EULAR opracowali dokument dotyczący postępowania w celu zminimalizowania ryzyka sercowo-naczyniowego w chorobach reumatycznych i mięśniowo-szkieletowych, w tym SLE i APS (*Drosos 2022*).

Rekomendacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Postępowanie zalecane u chorych z poszczególnymi manifestacjami SLE wg EULAR (*Drosos 2022, Fanouriakis 2019*).

Rodzaj manifestacji SLE	Rekomendowane postępowanie
neuropsychiatryczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie objawów neuropsychiatrycznych SLE obejmuje GKS/leki immunosupresyjne w przypadku objawów związanych z procesem o podłożu zapalnym [1b/A] oraz antykoagulanty/leki przeciwplatekcyjne w przypadku objawów związanych z zaburzeniami zakrzepowo-miażdżycowymi/APLA [2b/C] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> </ul>
hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu małopłytkowości stosuje się wysokie dawki GKS (wliczając w to dożylne podania metyloprednizolonu) [4/C] i/lub dożylne immunoglobuliny G [4/C] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> <li>w terapii podtrzymującej stosuje się leki immunosupresyjne pozwalające na zmniejszenie dawki GKS, takie jak mykofenolan [2b/C], azatiopryna [2b/C] lub cyklosporyna [4/C] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> <li>w przypadkach opornych na to leczenie może być zastosowany rytuksymab [3a/C] lub cyklofosfamid [4/C] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> </ul>
zmiany w nerkach	<ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu indukcyjnym rekomendowane są mykofenolan [1a/A] lub małe dawki cyklofosfamid podawanego dożylnie [2a/B] z uwagi na najlepszy profil bezpieczeństwa i efektywności (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> <li>u chorych z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, w badaniu histopatologicznym obecność włóknistych półksiężyców lub martwicy albo</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Rodzaj manifestacji SLE	Rekomendowane postępowanie
	<p>zanik cewek/włóknienie śródmiąższowe) można zastosować podobną strategię; dopuszczalne są także duże dawki dożylny cyklofosfamid [1b/A] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu podtrzymującym można zastosować mykofenolan [1a/A] lub azatioprynę [1a/A] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> <li>mykofenolan może być stosowany z małymi dawkami inhibitorów kalcyneuryny [2b/C] w ciężkim zespole nerczycowym lub w niepełnej odpowiedzi na leczenie [4/C] w przypadku niewystępowania niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, wysokiego wskaźnika zmian przewlekłych w biopsji nerki i/lub obniżonego GFR (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> </ul>
APS	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy na SLE z wysokim ryzykiem rozwoju APS (wielopozytywność przeciwciał, przewlekle obecne przeciwciała w średnich lub wysokich mianach) mogą otrzymywać pierwotną profilaktykę w postaci leku przeciwkrwotoczowego [2a/C], szczególnie przy współwystępowaniu zmian miażdżycowych/ czynników ryzyka zakrzepicy, po uwzględnieniu ryzyka krwawień (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> <li>profilaktyka wtórna (zakrzepica w wywiadzie, utrata lub powikłania ciąży) powinna być zgodna z leczeniem pierwotnego APS [1b/B] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> </ul>
choroby infekcyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>rekomendowane jest podejmowanie działań zapobiegawczych (wliczając w to immunizację) oraz wczesne rozpoznawanie i rozpoczęcie leczenia infekcji/sepsy [–/D] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> </ul>
chorobv współistniejące	<ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie indywidualnego profilu sercowo-naczyniowego chorzy na SLE mogą być kandydatami do stosowania profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych jak populacja ogólna, wliczając w to zastosowanie małych dawek aspiryny [2b/D] i/lub leków zmniejszających stężenie lipidów [2b/D] (<i>Fanouriakis 2019</i>);</li> <li>u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek zaleca się stosowanie inhibitorów ACE lub blokerów receptora angiotensyny u wszystkich pacjentów, u których występuje stosunek białka: kreatyniny w moczu &gt;500 mg/g lub nadciśnienie tętnicze [5/D] (<i>Drosos 2022</i>);</li> <li>u chorych na SLE i/lub APS leczenie lipidami powinno być zgodne z zaleceniami stosowanymi w populacji ogólnej [5/D] (<i>Drosos 2022</i>);</li> </ul>
ryzyko sercowo-naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z SLE mogą być kandydatami do strategii profilaktycznych, jak w populacji ogólnej, w tym z niską dawką aspiryny, na podstawie ich indywidualnej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego [2b/D] (<i>Drosos 2022</i>);</li> <li>u pacjentów z SLE należy utrzymać niską aktywność choroby, aby również zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe [2b/B] (<i>Drosos 2022</i>);</li> <li>u pacjentów z SLE zaleca się leczenie najniższą możliwą dawką GKS w celu zminimalizowania potencjalnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego [2b/C] (<i>Drosos 2022</i>);</li> <li>u chorych na SLE nie można zalecić żadnych swoistych leków immunosupresyjnych w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [2b/C] (<i>Drosos 2022</i>);</li> <li>u pacjentów z SLE należy rozważyć również leczenie HCQ (zalecane dla wszystkich pacjentów, o ile nie ma przeciwwskazań), również w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [2b/B] (<i>Drosos 2022</i>).</li> </ul>

ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting enzyme*); APLA – przeciwciała antyfosfolipidowe (z ang. *antiphospholipid antibodies*); APS – zespół antyfosfolipidowy (z ang. *antiphospholipid syndrome*); GFR – przesączanie kłębuszkowe (z ang. *glomerular filtration rate*); GKS – glikokortykosteroidy; HCQ – hydroksychlorochina.

### 2.8.1.3.2 European League Against Rheumatism (EULAR), European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA)

W 2020 r. eksperci *European League Against Rheumatism* (EULAR), *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association* (ERA–EDTA) opublikowali przygotowane w 2019 r. wytyczne dotyczące terapii toczniowego zapalenia nerek (z ang. *lupus nephritis*, LN) (*Fanouriakis 2020*). W

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



rekomendacjach tych posługiwano się klasyfikacją toczniowego zapalenia nerek opublikowaną w 2004 r. przez ekspertów *International Society of Nephrology (ISN)* i *Renal Pathology Society (RPS)* – klasyfikację tą przedstawiono w załączniku 10.3.

Leczenie chorych na LN powinno być uzależnione od klasy zmian, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Postępowanie rekomendowane u chorych na toczniowe zapalenie nerek wg EULAR/ERA-EDTA (*Fanouriakis 2020*).

Klasa LN	Zalecana terapia
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ;</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ;</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ;</li> <li>• leki immunosupresyjne (w skojarzeniu z GKS), takie jak: mykofenolan mofetylu [1a/A], kwas mykofenalanowy [1a/A], cyklofosfamid w podaniu dożylnym w niskich dawkach [1a/A], mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny (takrolimusem lub cyklosporyną A);</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ;</li> <li>• leki immunosupresyjne (wymienione powyżej oraz rytuksymab [w przypadku choroby odpornej na leczenie; 2b/C]) w skojarzeniu z GKS;</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ [3b/C];</li> <li>• leki immunosupresyjne w skojarzeniu z GKS [2b/C];</li> <li>• mykofenolan mofetylu [1a/A; 2a/B u chorych z czystą (<i>pure</i>) klasą V];</li> <li>• kwas mykofenalanowy [1a/A];</li> <li>• cyklofosfamid w podaniu dożylnym w niskich dawkach [2b/B];</li> <li>• inhibitory kalcyneuryny [2b/B];</li> <li>• rytuksymab [w przypadku choroby odpornej na leczenie; 2b/C];</li> </ul>
VI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ.</li> </ul>

W celu zmniejszenia skumulowanej dawki glikokortykosteroidów należy zastosować dożylny pulsus metyloprednizolonu (całkowita dawka 500–2500 mg, w zależności od nasilenia choroby), a następnie doustny prednizon (0,3–0,5 mg/kg/dobę) przez okres do 4 tygodni, zmniejszony do ≤ 7,5 mg/dobę w ciągu 3 do 6 miesięcy [2b/C]. Można także rozważyć belimumab stosowany jako leczenie dodatkowe w celu zmniejszenia użycia glikokortykosteroidów, kontroli pozanerkowej aktywności tocznia i zmniejszenia ryzyka zaostrzenia pozanerkowego [2a/C].

### 2.8.1.3.1 *Kidney Improving: Improving Global Outcomes (KDIGO)*

Eksperti *Kidney Improving: Improving Global Outcomes (KDIGO)* w wydanych w 2021 r. wytycznych dotyczących leczenia chorób kłębuszków nerkowych wskazują, że w leczeniu chorych na SLE, w tym z nefropatią toczniową (LN) należy stosować hydroksychlorochinę lub równoważny lek przeciwmalaryczny, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [1C]. U chorych z LN klas I/II z niskim poziomem

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



białkomoczu zaleca się leczenie immunosupresyjne prowadzone zgodnie z wytycznymi leczenia pozanerkowych manifestacji SLE. Pacjentom z LN klas I/II i zespołem nerczycowym w leczeniu podtrzymującym należy wdrożyć niskie dawki glikokortykosteroidów i innego leku immunosupresyjnego (*KDIGO 2021*).

Zaleca się, aby u pacjentów z aktywnym LN klasy III lub IV, z lub bez zmian obejmujących błony, początkowo stosować glikokortykosteroidy oraz dożylny cyklofosfamid w małej dawce lub analogi kwasu mykofenolonowego (MPAA, z ang. *mycophenolic acid analogs*) [1B]. Cyklofosfamid w formie podania dożylnego należy stosować zwłaszcza u chorych, którzy mogą mieć problemy z przestrzeganiem schematów leczenia doustnego (*KDIGO 2021*).

Schemat oparty na MPAA jest preferowaną terapią początkową u pacjentów z proliferacyjnym LN z wysokim ryzykiem niepłodności; pacjentów, u których wcześniejsza ekspozycja na cyklofosfamid była umiarkowana lub wysoka oraz pacjentów pochodzenia azjatyckiego, latynoskiego lub afrykańskiego. Leczenie początkowe potrójnym schematem immunosupresyjnym, który obejmuje inhibitory kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporynę) ze zmniejszoną dawką MPAA i glikokortykosteroidami jest zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują standardowej dawki MPAA lub nie kwalifikują się do takiego leczenia lub odmawiają stosowania leczenia opartego na cyklofosfamidzie. U pacjentów z wyjściowym eGFR wynoszącym  $\geq 45$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup> do leczenia MPAA i glikokortykosteroidami można dodać woklosporynę, stosowaną jako terapia wstępna przez 1 rok. Spośród leków biologicznych w wytycznych wskazano, że belimumab może być dodany do standardowej terapii w leczeniu aktywnej postaci LN, a rytuksymab może być brany pod uwagę u pacjentów z chorobą oporną lub powtarzającymi się zaostrzeniami. Inne terapie, takie jak azatiopryna lub leflunomid w połączeniu z glikokortykoidami, mogą być brane pod uwagę zamiast zalecanych leków początkowych w przypadku proliferacyjnej LN w sytuacjach nietolerancji, brak dostępności i/lub nadmiernego kosztu standardowych leków, ale alternatywy te mogą być związane z gorszą skutecznością, w tym zwiększoną częstością zaostrzeń choroby i/lub zwiększoną częstością występowania toksyczności leków. Po zakończeniu leczenia indukującego w tej grupie chorych należy stosować leczenie podtrzymujące MPAA [1B]. Alternatywnie do MPAA może być zastosowana azatiopryna, którą można zastosować u chorych z nietolerancją terapii MPAA, u pacjentów którzy nie mają dostępu do MPAA lub rozważają ciążę (*KDIGO 2021*).

Podczas leczenia podtrzymującego glikokortykosteroidy powinny być zmniejszane do najniższej możliwej dawki, z wyjątkiem sytuacji, gdy ich stosowanie jest wymagane do leczenia pozanerkowych manifestacji tocznia; odstawienie glikokortykosteroidów można rozważyć po utrzymaniu się pełnej klinicznej

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

odpowiedzi nerek u pacjentów przez  $\geq 12$  miesięcy. Zalecana dawka MMF we wczesnej fazie leczenia podtrzymującego wynosi około 750–1000 mg dwa razy na dobę, a dla MPAA około 540–720 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy MPAA i azatiopryna nie mogą być użyte w leczeniu podtrzymującym należy rozważyć inhibitory kalcyneuryny lub mizorybinę. Całkowity czas trwania początkowej immunosupresji oraz skojarzonej podtrzymującej immunosupresji dla proliferacyjnego LN nie powinien być dłuższy niż  $<36$  miesięcy (*KDIGO 2021*).

W przypadku pacjentów z LN klasy V z niskim poziomem białkomoczu zaleca się blokadę układu renina-angiotensyna i kontrolę ciśnienia krwi, leczenie immunosupresyjne prowadzone zgodnie z wytycznymi leczenia pozanerkowych manifestacji SLE oraz hydroksychlorochinę. W leczeniu pacjentów z LN klasy V i zespołem nerczycowym zaleca się blokadę układu renina-angiotensyna i kontrolę ciśnienia krwi, leczenie immunosupresyjne – glikokortykosteroidy w skojarzeniu z innym lekiem (np. MPAA, cyklofosfamidem, inhibitorem kalcyneuryny, rytuksymabem, azatiopryną) oraz hydroksychlorochinę. W każdym przypadku, gdy dochodzi do pogorszenia białkomoczu i/lub rozwoju powikłań białkomoczu (np. zakrzepicy, dyslipidemii, obrzęku) należy rozważyć immunosupresję (*KDIGO 2021*).

### 2.8.1.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

#### Wytyczne ogólne dotyczące terapii SLE

Odnaleziono dwa dokumenty opisujące zasady ogólne leczenia chorych na toczeń rumieniowaty układowy: wytyczne międzynarodowe EULAR z 2019 r. (EULAR 2019 – *Fanouriakis 2019*) oraz wytyczne brytyjskiego BSR z 2018 r. (BSR 2018 – *Gordon 2018*).

Obecne standardy opieki nad pacjentami chorymi na SLE w największym stopniu zależne są od nasilenia objawów choroby.

W przypadku chorych z niską aktywnością stosuje się przede wszystkim leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina – EULAR 2019) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (BSR 2018). W leczeniu zaostrzeń choroby stosowane są także glikokortykosteroidy, najczęściej w postaci preparatów stosowanych doustnie lub w formie iniekcji domięśniowych (EULAR 2019, BSR 2018).

Przy zwiększonym nasileniu choroby również stosowana są leki przeciwmalaryczne, głównie hydroksychlorochina (EULAR 2019). Ponadto konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów doustnych w większych dawkach lub ich stosowania w formie domięśniowej lub dożylniej (EULAR 2019, BSR 2018). Dodatkowo u chorych nieodpowiadających na HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia dawek GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, azatiopryna (EULAR 2019: pacjenci z postacią łagodną lub umiarkowaną; BSR 2018: pacjenci z postacią umiarkowaną) lub mykofenolan mofetylu (EULAR 2019: pacjenci z postacią umiarkowaną lub ciężką; BSR 2018: pacjenci z postacią umiarkowaną lub chorzy z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek), a w niektórych przypadkach dożylnie wlewy immunoglobulin (BSR 2018). Możliwe jest również dołączenie do schematu leczenia cyklofosfamid (EULAR 2019: pacjenci z postacią ciężką lub oporną, w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne; BSR 2018: pacjenci z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek).

Wytyczne kliniczne poruszają również zagadnienie leków biologicznych w terapii SLE, wskazując na możliwość zastosowania belimumabu lub rytuksymabu. Eksperti EULAR oraz BSR nie są jednak zgodni co do miejsca tych dwóch terapii w algorytmie leczenia chorych na SLE. Belimumab wg wytycznych EULAR

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

2019 może być zastosowany u pacjentów z postacią umiarkowaną<sup>1</sup> z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (połączenie HCQ i GKS z lekami immunosupresyjnymi lub bez), zdefiniowaną jako resztkowa aktywność choroby uniemożliwiająca zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i/lub częste nawroty, natomiast wg wytycznych BSR 2018 w przypadkach postaci umiarkowanej opornych na leczenie oraz, na podstawie indywidualnej oceny, u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji. Z kolei leczenie rytuksymabem wg wytycznych EULAR 2019 może być rozpoczęte u chorych z postacią ciężką<sup>1</sup> w przypadku choroby zagrażającej narządom, odpornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych, a w wytycznych BSR 2018 u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji, na podstawie indywidualnej oceny.

W wytycznych EULAR 2019 sprecyzowano, że celem nowoczesnego leczenia SLE jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów. Zarówno w wytycznych EULAR jak i BSR rekomenduje się, aby w momencie osiągnięcia poprawy klinicznej dążyć do zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów, poprzez zastosowanie leków z innych grup. np. leków immunosupresyjnych u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia dawek GKS (EULAR 2019, BSR 2018) lub zmniejszenie dawek stosowanych w leczeniu podtrzymującym do mniejszych niż 7,5 mg/dobę odpowiednika prednizonu lub ich całkowitego odstawienia (EULAR 2019).

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się do stosowania anifrolumabu, jednak należy mieć na uwadze, że powstały one przed datą zarejestrowania tej terapii na terenie USA (rejestracja przez FDA w lipcu 2021 r.) oraz na terenie Europy (decyzja Komisji Europejskiej z lutego 2022 r.).

### Wytyczne dotyczące terapii poszczególnych manifestacji SLE

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne dotyczące leczenia zmian skórnych w przebiegu SLE (CLE) – zawarte w wytycznych ogólnych międzynarodowych EULAR z 2019 r. (EULAR 2019 – *Fanouriakis 2019*), wytyczne polskiego PTD z 2018 r. (PTD 2018 – *Woźniacka 2018*) oraz brytyjskiego BAD z 2021 r. (BAD 2021 – *O’Kane 2021*). Ponadto w wytycznych EULAR z 2019 r. przedstawiono rekomendacje dotyczące postępowania u chorych z innymi niż skórne manifestacjami SLE (EULAR 2019 – *Fanouriakis 2019*). Eksperti EULAR w 2022 r. wydali również dokument dotyczący postępowania w celu zminimalizowania ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, z ang. *cardio-vascular*) w chorobach reumatycznych i mięśniowo-

<sup>1</sup> zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji *Fanouriakis 2019*.

szkieletowych, w tym SLE i APS (EULAR 2022 – *Drosos 2022*). Odnaleziono również wspólny dokument opublikowany przez EULAR i *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association* (ERA–EDTA) dotyczący terapii toczniowego zapalenia nerek (EULAR/ERA–EDTA 2019 – *Fanouriakis 2020*) oraz wytyczne *Kidney Improving: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2021) również dotyczące tego zagadnienia.

## Postać skórna SLE

---

Ogółem, wytyczne leczenia chorych z postacią skórną SLE są w dużej mierze spójne z wytycznymi ogólnymi leczenia chorych na SLE. Lekami pierwszego wyboru są leki przeciwmalaryczne (hydroksychlorochina – BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018 lub chlorochina – BAD 2021, PTD 2018 lub kwinakryna – EULAR 2019 lub mekapryna – BAD 2021) oraz glikokortykosteroidy aplikowane miejscowo (EULAR 2019, PTD 2018) lub podawane ogólnoustrojowo (EULAR 2019) lub stosowane miejscowo inhibitory kalcyneuryny (EULAR 2019, PTD 2018). W przypadku oporności na to leczenie można rozważyć metotreksat (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018) lub retinoidy (acytretynę, izotretynoinę – BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018) lub dapson (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018). Jako lek kolejnego wyboru wskazuje się mykofenolan mofetylu (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018). Dodatkowo, dapson należy uznać za opcję pierwszego wyboru u pacjentów z SCLE (BAD 2021) i pęcherzowym SLE (BAD 2021, PTD 2018). Zgodnie z wytycznymi BAD 2021 rytuksymab w leczeniu CLE można rozważyć indywidualnie u chorych z postacią oporną, gdzie konwencjonalne leczenie systemowe zawiodło, podczas gdy eksperci PTD nie zalecają tej terapii. W leczeniu CLE nie są zalecane alitretynoina (BAD 2021), azatiopryna (BAD 2021), cyklosporyna (BAD 2021), cyklofosfamid (BAD 2021), belimumab (BAD 2021), leflunomid (PTD 2018), danazol (PTD 2021). W opinii PTD nie zaleca się również IVIG (PTD 2018), jednak eksperci BAD wskazują, że należy rozważać je indywidualnie u osób z CLE opornym na leczenie, gdzie zawiodły konwencjonalne terapie systemowe (BAD 2021).

## Postać nerkowa SLE

---

W odniesieniu do SLE przebiegającego ze zmianami w nerkach w wytycznych EULAR 2019 rekomendowane jest w leczeniu indukcyjnym – stosowanie mykofenolanu lub cyklofosfamidu w podaniu dożylnym w niskich dawkach, a w leczeniu podtrzymującym – mykofenolanu lub azatiopryny. Z kolei we wspólnych wytycznych EULAR/ERA–EDTA 2019 oraz KDIGO 2021 u chorych z toczniowym zapaleniem nerek wszystkich klas możliwe jest zastosowanie hydroksychlorochiny, a u pacjentów z klas III-IV również leków

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

immunosupresyjnych (zwłaszcza mykofenolanu mofetylu). Ponadto u pacjentów z klasy IV i IV, w przypadku choroby odpornej na leczenie można rozpocząć leczenie rytuksymabem. Wg ekspertów EULAR/ERA–EDTA i KDIGO leczenie glikokortykosteroidami pacjentów z LN możliwe jest u chorych z klas III-V, przy czym wg EULAR/ERA–EDTA w celu zmniejszenia skumulowanej dawki glikokortykosteroidów należy zastosować dożylny puls metyloprednizolonu, a następnie doustny prednizon przez okres do 4 tygodni, zmniejszony do  $\leq 7,5$  mg/dobę w ciągu 3 do 6 miesięcy.

## Inne manifestacje SLE

W dokumencie EULAR 2019, w odniesieniu do innych manifestacji SLE wskazano, że podstawą leczenia jest stosowanie glikokortykosteroidów (w postaci neuropsychiatrycznej, hematologicznej), leków immunosupresyjnych (w postaci neuropsychiatrycznej, hematologicznej [w leczeniu podtrzymującym]) oraz immunoglobuliny G podawanej dożylnie (w postaci hematologicznej).

Szczególną uwagę ekspertów EULAR skupiło zagadnienie postępowania w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na SLE, które opisano w wytycznych EULAR 2019 oraz któremu poświęcono odrębny dokument EULAR 2022. Podstawowym zaleceniem jest leczenie pacjentów z SLE najniższą możliwą dawką GKS w celu zminimalizowania potencjalnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego oraz rozważenie terapii hydroksychlorochiną, która wykazuje skuteczność w zakresie zmniejszenia ryzyka CV.

Kluczowe rekomendacje dotyczące leczenia SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby.

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby
EULAR 2019 (wytyczne międzynarodowe)	<b>Rekomendacje ogólne</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HCQ</b>, o ile nie ma przeciwwskazań, zalecana jest u wszystkich pacjentów z SLE [1b/A], w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg/ masy ciała [3b/C];</li> <li>• <b>GKS</b> mogą być stosowane w różnych dawkach i drogach podania, zależących od rodzaju i stanu zajętego narządu [2b/C] – <u>zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji w leczeniu chorych na umiarkowaną lub ciężką ośc SLE stosuje się GKS p.o. lub i.v.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pulsy dożylnie metyloprednizolonu (najczęściej w dawce 250–1000 mg/ dobę przez 1–3 dni) powodują natychmiastowy efekt terapeutyczny i umożliwiają zastosowanie niższych dawek doustnych GKS na początku leczenia [3b/C];</li> <li>○ GKS w przewlekłym leczeniu podtrzymującym powinny być stosowane w dawkach mniejszych niż 7,5 mg/dobę odpowiednika prednizonu [1b/B] oraz odstawione, kiedy tylko jest to możliwe;</li> </ul> </li> <li>• <b>leki immunosupresyjne</b> <u>należy stosować u pacjentów nieodpowiadających na HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania;</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak <b>MTX</b> [1b/B], <b>AZA</b> [2b/C] (<u>zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji u chorych na postać łagodną lub umiarkowaną</u>) lub <b>MMF</b> [2a/B] (<u>zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji u chorych na postać umiarkowaną lub ciężką</u>);</li> <li>○ w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów leki immunomodulujące/immunosupresyjne mogą być uwzględnione już na początku terapii [2b/C];</li> <li>○ <b>CYC</b> może być stosowany w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne [2b/C] (<u>zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji u chorych na postać ciężką</u>);</li> </ul> </li> <li>• <b>leki biologiczne</b> <u>są wskazane dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (połączenie HCQ i GKS z lekami immunosupresyjnymi lub bez), zdefiniowaną jako resztkowa aktywność choroby uniemożliwiająca zmniejszenie dawki GKS i/lub częste nawroty;</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć dodatkowe leczenie <b>BEL</b> [1a/A] (<u>zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji u chorych na postać umiarkowaną</u>);</li> <li>○ w przypadku choroby zagrażającej narządom, odpornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych można rozważyć zastosowanie <b>RTX</b> [2b/C] (<u>zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji u chorych na postać ciężką</u>);</li> </ul> </li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby
BSR 2018 (Wielka Brytania)	<p><b>Postępowanie w przypadku umiarkowanego SLE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie <b>wyższych dawek prednizolonu</b> (do 0,5 mg/kg/dzień) [2+/C] lub stosowanie <b>domięśniowych [4/D] lub dożylnych dawek metyloprednizolonu [2+/C];</b></li> <li>• <b>leki immunosupresyjne</b> są często wymagane do kontrolowania czynnej choroby i są środkami pozwalającymi na zmniejszenie dawki stosowanych steroidów [2+/C], co w konsekwencji może zmniejszyć ryzyko narastania długoterminowych szkód [4/D]; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>MTX [1+/A], AZA [2+/C], MMF [2++/B], cyklosporyna [2+/C] i inne inhibitory kalcyneuryny [3/D]</b> należy rozważyć w przypadku zapalenia stawów, chorób skóry, zapalenia serologicznego, zapalenia naczyń lub cytopenii, jeśli leczenie HCQ jest niewystarczające;</li> </ul> </li> <li>• w przypadkach opornych należy rozważyć stosowanie <b>BEL [1+/B] lub RTX [2+/C];</b></li> </ul> <p><b>Postępowanie w przypadku ciężkiego SLE (w tym z objawami nerkowymi):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>schematy immunosupresyjne</b> dla ciężkiej, aktywnej postaci SLE obejmują <b>dożylnie stosowanie metyloprednizolonu [2+/C] lub doustny prednizon w dużych dawkach</b> (do 1 mg/kg/dzień) [4/D] w celu wywołania remisji lub części w ramach protokołu leczenia innym lekiem immunosupresyjnym [4/D];</li> <li>• <b>MMF lub CYC</b> są stosowane w większości przypadków toczniowego zapalenia nerek oraz opornej, ciężkiej postaci SLE bez objawów nerkowych [2++/B];</li> <li>• <b>terapię biologiczną, BEL [1+/B] lub RTX [2+/C]</b> należy rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, w przypadku chorych, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji;</li> <li>• <b>IVIG [2/D] i plazmaferezę [3/D]</b> należy rozważyć u pacjentów z oporną na leczenie cytopenią, zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP, z ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) [1+/B], szybko pogarszającym się stanem ostrego splątania i katastrofalnym wariantem zespołu antyfosfolipidowego</li> </ul>
<b>Rekomendacje dotyczące leczenia manifestacji skórnych</b>	
EULAR 2019 (wytyczne międzynarodowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do pierwszej linii terapii zmian skórnych zalicza się leki miejscowe (<b>GKS, inhibitory kalcyneuryny</b>) [2b/B], leki antymalaryczne (<b>HCQ, kwinakryna</b>) [1a/A] i/lub <b>systemowe GKS [4/C];</b></li> <li>• <u>w przypadkach niereagujących na leczenie lub wymagających dużych dawek GKS</u> należy dodać <b>MTX [3a/B], retinoidy [4/C], dapson [4/C] lub MMF [4/C];</b></li> </ul>
PTD 2018 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęściej uzyskuje się poprawę, stosując <b>terapię miejscową i fotoprotekcję;</b> w przypadku braku poprawy należy dołączyć leczenie ogólne, w pierwszej kolejności preparaty przeciwmalaryczne (<b>HCQ, CQ</b>);</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o jako leczenie pierwszego wyboru w ramach terapii miejscowej zaleca się <b>aplikację GKS</b>, która jest skuteczna we wszystkich skórnych postaciach SLE, przy czym GKS o wyższej sile działania są bardziej skuteczne niż GKS o słabszym działaniu;</li> <li>o jako równie skuteczne w terapii miejscowej CLE w wytycznych wskazano również <b>inhibitory kalcyneuryny</b>, które mogą być stosowane zwłaszcza w leczeniu zmian na twarzy, z nasilonym rumieniem i obrzękiem; ponadto, zalecane są one jako leki pierwszego wyboru lub kontynuacja terapii po odstawieniu miejscowych GKS;</li> <li>o u pacjentów z rozsianymi wykwitami lub tendencją do bliznowacenia można zastosować <b>leczenie skojarzone z lekami przeciwmalarycznymi</b>, a w przypadku przerostowych zmian skórnych lub zmian opornych na dotychczasowe leczenie należy rozważyć <b>miejscowe zastosowanie retinoidów</b>;</li> <li>• w odniesieniu do leczenia ogólnego CLE wskazano, że lekami pierwszego wyboru są <b>HCQ</b> (maksymalna dzienna dawka dla HCQ wynosi 5-6,5 mg/kg należnej masy ciała), <b>CQ</b> (2,3-3 mg/kg należnej masy ciała) i <b>GKS</b> (0,5-1 mg/ kg m.c./dobę prednizonu lub metyloprednizonu, lub równoważne dawki innych GKS; w uzasadnionych przypadkach stosowane są pulsy z 1 g metyloprednizonu); drugiego wyboru: <b>MTX</b> (zwykle w dawce 15-25 mg tygodniowo), <b>ACY</b>, <b>izotretynoina</b> (zalecana dawka dla acytretyny i izotretynoiny wynosi 0,2-1 mg/kg m.c./dobę), <b>sulfony</b> (lek pierwszego wyboru w postaci pęcherzowej; rekomendowaną dawkę początkową 50 mg/dobę można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 1,5 mg/kg m.c., w zależności od uzyskiwanej poprawy klinicznej i rozwoju objawów ubocznych); trzeciego wyboru: <b>MMF</b> (początkową dawkę 2 × 500 mg można zwiększać do 3 g/dobę w zależności od efektu klinicznego);</li> <li>• inne <b>leki immunosupresyjne</b>, takie jak <b>AZA</b>, <b>CYC</b>, cyklosporyna lub <b>lek biologiczny BEL</b>, nie są wskazane u pacjentów bez zmian narządowych lub ogólnoustrojowych. Do leczenia CLE nie są rekomendowane: dożylny wlewy immunoglobulin, przeciwciała anty-CD4, anty-TNF-a, rytuksymab, INF-a, leflunomid, danazol i zewnątrzustrojowa fotofereza;</li> </ul>
BAD 2021 (Wielka Brytania)	<p><u>W leczeniu pacjentów, u których objawy są rozległe i/lub choroba ma postać aktywną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie pierwszego rzutu: HCQ (w dawce 200-400 mg/dzień; dawka podtrzymująca &lt; 5 mg/kg); można rozważyć mepakrynę (50-100 mg/dzień) w monoterapii lub skojarzeniu z HCQ; w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji HCQ i mepakryny można rozważyć CQ (w dawce &lt; 2,5 mg/kg/dzień); w przypadku zaostrzeń lub przypadków postaci o wysokim ryzyku bliznowacenia można rozważyć jednocześnie krótkoterminowe, kursy GKS ogólnoustrojowych (ze zmniejszaniem ich dawki);</li> <li>• leczenie drugiego rzutu: można rozważyć MTX (w dawce do 25 mg raz w tygodniu), MMF (zwykle w dawce 0,5 g 2 × dziennie z możliwością zwiększenia do 1,5 g 2 × dziennie zależnie od odpowiedzi i tolerancji), dapson (zwykle w dawce 50 mg/dzień z możliwością zwiększenia do 150 mg/dzień zależnie od odpowiedzi i tolerancji), acytretynę (25-50 mg/dzień) w przypadku CLE i hiperkeratynotycznego DLE opornego na leczenie miejscowe i leki przeciwmalaryczne;</li> <li>• leczenie trzeciego rzutu: można rozważyć klofazyminę (100 mg/dzień), leczenie biologiczne (np. BEL lub RTX), IVIG, talidomid (50-100 mg/dzień), lenalidomid (5-10 mg/dzień);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby
EULAR 2022 i 2019 (wytyczne międzynarodowe)	<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacje dotyczące leczenia innych manifestacji SLE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>manifestacje neuropsychiatryczne</b> – leczenie objawów neuropsychiatrycznych SLE obejmuje GKS/leki immunosupresyjne w przypadku objawów związanych z procesem o podłożu zapalnym [1b/A] oraz antykoagulanty/leki przeciwplatekcyjne w przypadku objawów związanych z zaburzeniami krzepowo-miażdżycowymi/APLA [2b/C];</li> <li>• <b>manifestacje hematologiczne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w leczeniu małopłytkowości stosuje się wysokie dawki GKS (wliczając w to dożylnie podania metyloprednizolonu) [4/C] i/lub dożylnie immunoglobuliny G [4/C];</li> <li>○ w terapii podtrzymującej stosuje się leki immunosupresyjne pozwalające na zmniejszenie dawki GKS, takie jak mykofenolan [2b/C], azatiopryna [2b/C] lub cyklosporyna [4/C];</li> <li>○ w przypadkach opornych na to leczenie może być zastosowany rytuksymab [3a/C] lub cyklofosfamid [4/C];</li> </ul> </li> <li>• <b>zmiany w nerkach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w leczeniu indukcyjnym rekomendowane są mykofenolan [1a/A] lub małe dawki cyklofosfamid podawanego dożylnie [2a/B] z uwagi na najlepszy profil bezpieczeństwa i efektywności;</li> <li>○ u chorych z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, w badaniu histopatologicznym obecność włóknistych półksiężyców lub martwicy albo zanik cewek/włóknienie śródmiąższowe) można zastosować podobną strategię; dopuszczalne są także duże dawki dożylnie cyklofosfamidu [1b/A];</li> <li>○ w leczeniu podtrzymującym można zastosować mykofenolan [1a/A] lub azatioprynę [1a/A];</li> <li>○ mykofenolan może być stosowany z małymi dawkami inhibitorów kalcyneuryny [2b/C] w ciężkim zespole nerczycowym lub w niepełnej odpowiedzi na leczenie [4/C] w przypadku niewystępowania niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, wysokiego wskaźnika zmian przewlekłych w biopsji nerki i/lub obniżonego GFR;</li> </ul> </li> <li>• <b><u>choroby współistniejące:</u></b></li> <li>• <b>APS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chorzy na SLE z wysokim ryzykiem rozwoju APS (wielopozytywność przeciwciał, przewlekłe obecne przeciwciała w średnich lub wysokich mianach) mogą otrzymywać pierwotną profilaktykę w postaci leku przeciwplatekcyjnego [2a/C], szczególnie przy współwystępowaniu zmian miażdżycowych/ czynników ryzyka zakrzepicy, po uwzględnieniu ryzyka krwawień;</li> <li>○ profilaktyka wtórna (zakrzepica w wywiadzie, utrata lub powikłania ciąży) powinna być zgodna z leczeniem pierwotnego APS [1b/B];</li> </ul> </li> <li>• <b>choroby infekcyjne</b> - rekomendowane jest podejmowanie działań zapobiegawczych (wliczając w to immunizację) oraz wczesne rozpoznawanie i rozpoczynanie leczenia infekcji/sepsy [–/D];</li> <li>• <b>ryzyko sercowo-naczyniowe:</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj)	Kluczowe rekomendacje – leczenie SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o na podstawie indywidualnego profilu sercowo-naczyniowego chorzy na SLE mogą być kandydatami do stosowania profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych jak populacja ogólna, wliczając w to zastosowanie małych dawek aspiryny [2b/D] i/lub leków zmniejszających stężenie lipidów [2b/D];</li> <li>o u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek zaleca się stosowanie inhibitorów ACE lub blokerów receptora angiotensyny u wszystkich pacjentów, u których występuje stosunek białka : kreatyniny w moczu &gt;500 mg/g lub nadciśnienie tętnicze [5/D];</li> <li>o u chorych na SLE i/lub APS leczenie lipidami powinno być zgodne z zaleceniami stosowanymi w populacji ogólnej [5/D];</li> <li>o pacjenci z SLE mogą być kandydatami do strategii profilaktycznych, jak w populacji ogólnej, w tym z niską dawką aspiryny, na podstawie ich indywidualnej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego [2b/D];</li> <li>o u pacjentów z SLE należy utrzymać niską aktywność choroby, aby również zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe [2b/B];</li> <li>o u pacjentów z SLE zaleca się leczenie najniższą możliwą dawką GKS w celu zminimalizowania potencjalnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego [2b/C];</li> <li>o u chorych na SLE nie można zalecić żadnych swoistych leków immunosupresyjnych w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [2b/C];</li> <li>• u pacjentów z SLE należy rozważyć również leczenie HCQ (zalecane dla wszystkich pacjentów, o ile nie ma przeciwwskazań), również w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [2b/B].</li> </ul>
EULAR/ERA-EDTA 2019 (wytyczne międzynarodowe)	<p><b>zalecenia dotyczące chorych na toczniowe zapalenie nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I- HCQ;</li> <li>• II - HCQ;</li> <li>• III- HCQ; leki immunosupresyjne (w skojarzeniu z GKS), takie jak: mykofenolan mofetylu [1a/A], kwas mykofenalanowy [1a/A], cyklofosfamid w podaniu dożylnym w niskich dawkach [1a/A], mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny (takrolimusem lub cyklosporyną A);</li> <li>• IV- HCQ; leki immunosupresyjne (wymienione powyżej oraz rytuksymab [w przypadku choroby odpornej na leczenie; 2b/C]) w skojarzeniu z GKS;</li> <li>• klasa V- HCQ [3b/C]; leki immunosupresyjne w skojarzeniu z GKS [2b/C]; mykofenolan mofetylu [1a/A; 2a/B u chorych z czystą (pure) klasą V]; kwas mykofenalanowy [1a/A]; cyklofosfamid w podaniu dożylnym w niskich dawkach [2b/B]; inhibitory kalcyneuryny [2b/B]; rytuksymab [w przypadku choroby odpornej na leczenie; 2b/C];</li> <li>• klasa VI – HCQ;</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Organizacja, rok  
(kraj)

Kluczowe rekomendacje – leczenie SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby

**zalecenia dotyczące chorych na toczniowe zapalenie nerek:**

- w leczeniu chorych na SLE, w tym z nefropatią toczniową (LN) należy stosować hydroksychlorochinę lub równoważny lek przeciwmalaryczny, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [1C];
- u chorych z LN klas I/II z niskim poziomem białkomoczu zaleca się leczenie immunosupresyjne prowadzone zgodnie z wytycznymi leczenia pozanerkowych manifestacji SLE;
- pacjentom z LN klas I/II i zespołem nerczycowym w leczeniu podtrzymującym należy wdrożyć niskie dawki glikokortykosteroidów i innego leku immunosupresyjnego;
- u pacjentów z aktywnym LN klasy III lub IV, z lub bez zmian obejmujących błony, początkowo stosować glikokortykosteroidy oraz dożylny cyklofosfamid w małej dawce lub analogi kwasu mykofenolonowego (MPAA) [1B];
- po zakończeniu leczenia indukującego w tej grupie chorych należy stosować leczenie podtrzymujące MPAA [1B];
- w przypadku pacjentów z LN klasy V z niskim poziomem białkomoczu zaleca się blokadę układu renina-angiotensyna i kontrolę ciśnienia krwi, leczenie immunosupresyjne prowadzone zgodnie z wytycznymi leczenia pozanerkowych manifestacji SLE oraz hydroksychlorochinę;
- w leczeniu pacjentów z LN klasy V i zespołem nerczycowym zaleca się blokadę układu renina-angiotensyna i kontrolę ciśnienia krwi, leczenie immunosupresyjne – glikokortykosteroidy w skojarzeniu z innym lekiem (np. MPAA, cyklofosfamidem, inhibitorem kalcyneuryny, rytuksymabem, azatiopryną) oraz hydroksychlorochinę;
- w każdym przypadku gdy dochodzi do pogorszenia białkomoczu i/lub rozwoju powikłań białkomoczu (np. zakrzepicy, dyslipidemii, obrzęku) należy rozważyć immunosupresję.

KDIGO 2021  
(wytyczne  
międzynarodowe)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## 2.8.2 Status rejestracyjny i refundacyjny terapii rekomendowanych w leczeniu SLE

Przeprowadzono analizę statusu rejestracyjnego i refundacyjnego terapii rekomendowanych w leczeniu SLE, której wyniki podsumowuje Tabela 15.

Analizując zakres wskazań rejestracyjnych leków wymienianych w wytycznych klinicznych jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu SLE widocznym jest, że duża część substancji czynnych stosowana jest poza zakresem wskazania rejestracyjnego (*off-label*). Należą do nich: mepakryna/ kwinakryna (leki przeciwmalaryczne), metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid (leki immunomodulujące), acy-tretyna, izotretynoina, alitretynoina (retinoidy) oraz rytuksymab (lek biologiczny).

Analizując status refundacyjny poszczególnych substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie MZ 21/06/2022 można je podzielić na objęte refundacją w leczeniu SLE:

- jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej w zakresie wskazania rejestracyjnego – chloro-china, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, azatiopryna;
- jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestracyjnych – meto-treksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna, takrolimus;
- nieobjęte refundacją pomimo rejestracji w SLE – dapson, belimumab;
- nieobjęte refundacją i z brakiem rejestracji w terapii SLE, jednak wskazywane w wytycznych kli-nicznych jako możliwe do zastosowania w leczeniu – hydroksychlorochina, acy-tretyna, izotret-y-noina, alitretynoina, rytuksymab.

Na stronie AOTMiT odnaleziono ponadto dokumenty stanowiące opracowania na potrzeby oceny za-sadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymie-nione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla mykofenolanu mofetylu oraz wydane dla tej substan-cji opinie Rady Przejrzystości, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Leki, dla których przeprowadzono ocenę AOTMiT we wskazaniu SLE jako wskazaniu pozare-jestracyjnym.

Substancja czynna	Rozpatrywane wskazanie	Nr opracowania w BIP AOTMiT	Nr stanowiska Rady Przejrzystości	Decyzja Rady Przejrzystości	Data obowiązywania decyzji
mykofenolan mofetylu	toczeń rumieniowaty układowy	OT.4221.28.2021	170/2021	pozytywna	15.11.2024 r
		OT.4321.18.2018	343/2018	pozytywna	20.12.2021 r.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 15. Status rejestracyjny i refundacyjny (wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022) leków rekomendowanych w terapii SLE.

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
leki przeciwmalaryczne	hydroksychlorochina [Plaquenil]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>toczeń rumieniowaty ogniskowy, podostry toczeń rumieniowaty, leczenie wspomagające lub profilaktyka nawrotów toczenia rumieniowatego układuowego</u> (ChPL Plaquenil 2020)</li> </ul>	TAK (rejestracja wyłącznie na terenie Francji)	bd.	NIE
	chlorochina [Arechin]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>różne postacie toczenia rumieniowatego, postać układowa (SLE), toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE)</u> (ChPL Arechin 2021)</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>• we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; 2) porfiria skórna późna</li> </ul>	TAK
	mepakryna/ kwinakryna [Atabrine, Triquin] <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>w leczeniu SLE</u> (FDA 2016, FDA 2016a)</li> </ul>	NIE	bd.	NIE
glikokortykosteroidy	prednizon [Encorton]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kolagenozy: <u>toczeń rumieniowaty układowy</u> (ChPL Encorton 2021)</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>• we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; 2) miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego); 3) obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; 4) miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• nowotwory złośliwe</li> </ul>	TAK

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
	prednizolon [Encortolon, Predasol]	<ul style="list-style-type: none"> <li>kolagenozy w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące: <u>toczeń rumieniowaty układowy</u> (ChPL Encortlon 2021)</li> <li>aktywne fazy układowych chorób reumatycznych: <u>toczeń rumieniowaty układowy</u> (ChPL Predasol 2021)</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; 2) eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; 3) stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	TAK
	metyloprednizolon [Medrol, Meprelon, Metypred, Solu-Medrol]	<ul style="list-style-type: none"> <li>układowe choroby tkanki łącznej- w okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu: <u>tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia)</u> (ChPL Medrol 2019, ChPL Metypred 2019, ChPL Solu-Medro 2021)</li> <li>dermatologia- choroby skóry i błon śluzowych, których nie można wystarczająco leczyć kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, z powodu ich nasilenia i (lub) wielkości albo zajęcia narządów wewnętrznych: <u>toczeń rumieniowaty dyskooidalny i podostry toczeń skórny</u> (ChPL Meprelon 2021)</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> </ul>	TAK
leki immunomodulujące	metotreksat [Ebetrexat, Methex, Methofill, Methofill SD, Methotrexat-Ebewe, Namaxir, Trexan Neo]	<ul style="list-style-type: none"> <li>czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych (ChPL Ebetrexat 2020, ChPL Metex 2021, ChPL Methofill 2021, ChPL Methofill SD 2021; ChPL Namaxir 2019, ChPL Trexan Neo 2021)</li> <li>wielostawowe postaci ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne (ChPL Ebetrexat</li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</u></li> </ul>	TAK

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
		<p>2020, ChPL Metex 2021, ChPL Methofill 2021, ChPL Methofill SD 2021, ChPL Namaxir 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) (ChPL Ebetrexat 2020, ChPL Metex 2021, ChPL Methofill 2021, ChPL Methofill SD 2021, ChPL Namaxir 2019, ChPL Trexan Neo 2021)</li> <li>• oporna na leczenie łuszczyca (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny (ChPL Ebetrexat 2020, ChPL Metex 2021, ChPL Methofill 2021, ChPL Methofill SD 2021, ChPL Namaxir 2019)</li> <li>• nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białcząką oponową, niezłośliwy chłoniak złośliwy (ang. Non-Hodgkin's Lymphoma – NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</li> </ul>			

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• podtrzymująco w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (<i>ChPL Trexan Neo 2021</i>)</li> </ul>			
	azatiopryna [Azathioprine VIS, Imuran]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: <u>toczeń rumieniowaty układowy</u> (<i>ChPL Azathioprine VIS 2021</i>)</li> <li>• azatiopryna, w monoterapii lub części w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi i metodami leczenia, była stosowana przynosząc korzyść kliniczną (która może obejmować zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania kortykosteroidów) u części pacjentów z: <u>tocznem rumieniowatym układowym</u> (<i>ChPL Imuran 2020</i>)</li> </ul>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</li> <li>• nowotwory złośliwe</li> <li>• we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; 2) choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; 3) stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 4) sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL- z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL</li> </ul>	TAK
	mykofenolan mofetylu [CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz, Myfenax]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby (<i>ChPL CellCept 2022, ChPL Mycofit 2021, ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz 2021, ChPL Myfenax 2021</i>)</li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku</li> <li>• we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; <u>nefropatia toczniowa</u>; zapalenie naczyń; <u>toczeń rumieniowaty układowy</u>; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; 2)</li> </ul>	TAK

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
				steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; 3) choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	
	cyklofosfamid [Endoxan]	<ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach: <ul style="list-style-type: none"> <li>białaczki- ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.</li> <li>chłoniaki złośliwe- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi,</li> <li>złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.</li> <li>leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</li> <li>leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa. (ChPL Endoxan 2016)</li> </ul> </li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</li> <li>nowotwory złośliwe</li> <li>we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) choroby autoimmunizacyjne; amyloidozę; 2) zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; 3) sarkoidozę; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL- z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc</li> </ul>	TAK
inhibitory kalcyneuryny	cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeszczepianie: przeszczepianie narządów mięsnych, przeszczepianie</li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</li> </ul>	TAK

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
	[Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral]	szpiku ( <i>ChPL Cyclaid 2021, ChPL Equoral 2021, ChPL Sandimmun Neoral 2021</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazania pozatransplantacyjne: endogenne zapalenie błony naczyniowej oka, zespół nerczycowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry (<i>ChPL Cyclaid 2021, ChPL Equoral 2021, ChPL Sandimmun Neoral 2021</i>)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u>; 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; 2) aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek</li> </ul>	
	takrolimus [Advagraf, Envarsus, Prograf]	<ul style="list-style-type: none"> <li>profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby (<i>ChPL Advagraf 2022, ChPL Envarsus 2022, ChPL Prograf 2021</i>) lub serca (<i>ChPL Prograf 2021</i>)</li> <li>leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów wątroby (<i>ChPL Advagraf 2022, ChPL Envarsus 2022</i>)</li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku</li> <li>we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 2) miastenia; 3) idiopatyczny zespół nerczycowy- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; <u>toczniowe zapalenie nerek- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u></li> </ul>	TAK
retinoidy	acytretyna [Acitren, Neotigason]	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozległe i ciężkie, oporne na leczenie postacie łuszczycy; łuszczyca krostkowa dłoni i stóp; ciężka, wrodzona rybia łuska i rybofuszkowate zapalenie skóry; liszaj płaski skóry i błon śluzowych; inne ciężkie, oporne na leczenie postacie</li> </ul>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</li> </ul>	NIE

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
		zapalenia skóry, charakteryzujące się nieprawidłowym i (lub) nadmiernym rogowaceniem ( <i>ChPL Acitren 2020</i> )			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie postacię łuszczycy, w tym: łuszczycza erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycza krostkowa; ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, jak na przykład: wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia (<i>ChPL Neotigason 2021</i>)</li> </ul>			
	izotretynoina [Aknenormin, Axotret, Curacne, Izotek, Izotziaja, Tretoskin]	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie postaci trądziku (jak trądzik guzkowy, trądzik skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn) odporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo (<i>ChPL Aknenormin 2019, ChPL Axotret 2020, ChPL Curacne 2020, ChPL Izotek 2020, ChPL Tretoskin 2019</i>)</li> <li>leczenie łagodnej do umiarkowanej postaci trądziku pospolitego (<i>ChPL Izotziaja 2018</i>)</li> </ul>	NIE	bd.	NIE
	alitretynoina [Toctino]	<ul style="list-style-type: none"> <li>do stosowania u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (<i>ChPL Toctino 2021</i>)</li> </ul>	NIE	bd.	NIE
antybiotyki	dapson [Disulone]	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych: <u>toczeń pęcherzowy</u> (<i>ChPL Disulone 2021</i>)</li> </ul>	TAK	bd.	NIE

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej? (rejestracja wyłącznie na terenie Francji)	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
leki biologiczne	rytuksymab [Blitzima, MabThera, Riximyo]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chłoniaki nieziarnicze (NHL) (<i>ChPL Blitzima 2022, ChPL MabThera 2022, ChPL Riximyo 2021</i>)</li> <li>• Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) (<i>ChPL Blitzima 2022, ChPL MabThera 2022, ChPL Riximyo 2021</i>)</li> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów (<i>ChPL MabThera 2022, ChPL Riximyo 2021</i>)</li> <li>• Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń (<i>ChPL Blitzima 2022, ChPL MabThera 2022, ChPL Riximyo 2021</i>)</li> <li>• Pęcherzyca zwykła (<i>ChPL Blitzima 2022, ChPL MabThera 2022, ChPL Riximyo 2021</i>)</li> </ul>	NIE	• Lista C, załącznik C.51.	NIE
	belimumab [Benlysta]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z <u>aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o wysokim stopniu aktywności choroby</u> (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia (<i>ChPL Benlysta 2021</i>)</li> <li>• w skojarzeniu z podstawowymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu dorosłych pacjentów z <u>aktywnym toczniowym zapaleniem nerek</u> (<i>ChPL Benlysta 2021</i>)</li> </ul>	TAK	bd.	NIE
	anifrolumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z <u>aktywnym, seropozytywnym</u></li> </ul>	TAK	bd.	NIE

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]*	Wskazanie rejestracyjne	Rejestracja w SLE w chwili obecnej?	Wskazanie refundacyjne wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022	Refundacja w SLE?
	[Saphnelo]	<u>tocznem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej</u> , pomimo stosowania standardowego leczenia ( <i>ChPL Saphnelo 2022</i> )			

- \* w przypadku terapii refundowanych w Polsce uwzględniono produkty lecznicze uwzględnione w Obwieszczeniu MZ;  
 1 produkty lecznicze zarejestrowane na terenie USA; w chwili obecnej nie są dopuszczone do użytku (*FDA 2016, FDA 2016a*).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ polscy chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

W mechanizmie funkcjonującym od 23 lipca 2017 roku Minister Zdrowia mógł wydać indywidualną zgodę na pokrycie kosztów takich leków, jeśli: leczenie było niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia chorego, zastosowanie terapii było uzasadnione i poparte aktualną wiedzą medyczną, lek był dopuszczony do obrotu w Polsce, a u chorego zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne finansowane przez NFZ. Wniosek o zastosowanie procedury RDTL składał do Ministra Zdrowia szpital, w którym leczyl się dany Pacjent, a następnie wniosek lekarzy podlegał analizie i ocenie dokonywanej przez konsultanta wojewódzkiego lub krajowego, Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i Ministra Zdrowia. W ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych indywidualna refundacja przyznawana była na okres 3 miesięcy. W celu kontynuacji terapii, konieczne było potwierdzenie skuteczności leczenia prowadzonego w ramach RDTL przez właściwego lekarza specjalistę w dziedzinie medycyny oraz ponowne złożenie wniosku do Ministra Zdrowia (*AOTMiT 2022*).

W dniu 26 listopada 2020 r. weszła w życie ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym (Dz. U. z 2020 r. poz. 1875), zmieniająca m.in. przepisy ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r, poz. 1398, z późn. zm.), w tym w zakresie regulacji dotyczącej ratunkowego dostępu do technologii leków. Od tego momentu finansowanie leczenia w ramach RDTL odbywa się w ramach Fundusz Medycznego ze środków subfunduszu terapeutyczno-innowacyjnego (STI). Wartość środków przeznaczonych na finansowanie leczenia w ramach procedury RDTL (tj. całkowity budżet na RDTL) wynosi 3% sumy kwot przeznaczanych na finansowanie leków oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowanych w ramach programów lekowych oraz leków stosowanych w chemioterapii. Wskazany algorytm dotyczy budżetu na RDTL w skali całego kraju. W 2021 r. kwota dedykowana finansowaniu leczenia w ramach procedury RDTL, wyznaczona na podstawie powyższego algorytmu wynosiła 154, 418 mln zł. W przypadku, w którym dany świadczeniodawca wykorzysta pulę dostępnych środków dedykowanych procedurze RDTL, świadczeniodawca ma możliwość renegocjacji tej puli środków z właściwym oddziałem wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia. Decyzję w przedmiotowej sprawie podejmuje dyrektor właściwego oddziału NFZ (*MZ 2022*).

Zgodnie z nowymi regulacjami, rozstrzygnięcia w zakresie podania leku w ramach RDTL, należą do kompetencji świadczeniodawców, a nie jak było dotychczas do Ministra Zdrowia. Na podstawie nowych regulacji dotyczących RDTL Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie opiniuje już więc

**Saphnelo™ (anifrolumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

w sprawie zasadności finansowania leku ze środków publicznych w ramach RDTL. Ostatnia opinia została wydana w dniu 10 marca 2021 r. i dotyczyła wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach procedury RDTL złożonych przed dniem 26 listopada 2020 r. (AOTMiT 2022).

Leczenie w ramach procedury RDTL ze środków Funduszu Medycznego może być zastosowane u tych pacjentów, u których w toku dotychczasowego leczenia wyczerpano dostępne metody leczenia finansowane ze środków publicznych w danym wskazaniu. W ramach procedury RDTL można ubiegać się o dostęp do leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, posiada dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, jest dostępny w obrocie na polskim rynku oraz nie jest wymieniony w publikowanym przez Ministerstwo Zdrowia komunikacie w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury RDTL. Zgoda na pokrycie kosztów leczenia może być wydana na okres nieprzekraczający trzech miesięcy lub trzech cykli leczenia. W sytuacji, w której pacjent odnosi korzyści z leczenia prowadzonego w ramach procedury RDTL, istnieje możliwość kontynuacji leczenia – może być ono kontynuowane przez pacjenta do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia (MZ 2022a).

Tabela poniżej podsumowuje dane dotyczące opinii AOTMiT wydanych przed 10 marca 2021 r., dotyczących wniosków o RDTL dla wskazania SLE.



Tabela 16. Leki oceniane przez AOTMiT we wskazaniu SLE w ramach procedury RDTL.

Grupa leków	Substancja czynna [produkt leczniczy]	Rozpatrywane wskazanie	Nr zlecenia w BIP AOTMiT	Nr stanowiska Rady Przejrzystości	Decyzja Rady Przejrzystości	Nr Rekomendacji Prezesa AOTMiT	Decyzja Prezesa AOTMiT
leki przeciwmalaryczne	hydroksychlorochina [Plaquenil]	• toczeń rumieniowaty układowy; toczeń rumieniowaty krążkowy; podostry toczeń rumieniowaty skórny	089/2021	90/2021	pozytywna	89/2021	pozytywna
			025/2018	34/2018	pozytywna	33/2018	pozytywna
		• układowy toczeń rumieniowaty	004/2013	30/2013	pozytywna	15/2013	pozytywna
glikokortykosteroidy	acetonid triamcynolonu [Triamhexal]	• toczeń układowy	214/2019	3/2020	pozytywna	3/2020	pozytywna
	deflazakort [Calcort]	• toczeń rumieniowaty układowy	027/2019	99/2019	pozytywna	97/2019	pozytywna
			078/2013	74/2013	negatywna	54/2013	negatywna
leki immunomodulujące	mykofenolan mofetylu [CellCept, Mycophenolate Mofetil Accord, Mycophenolate mofetil Apotex, Mycophenolate mofetil Sandoz, Mycophenolate mofetil Stada, Myfenax]	• toczeń rumieniowaty układowy	035/2016	31/2016	pozytywna	bd.	bd.
leki biologiczne	rytuksymab [MabThera]	• toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów	257/2019	373/2019	pozytywna	103/2019	pozytywna

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W tabeli poniżej podsumowano dane dotyczące liczby zgód na refundację dla poszczególnych produktów leczniczych w ramach importu docelowego.

Tabela 17. Liczba wydanych zgód na refundację w ramach importu docelowego (OT.4311.4.2019, OT.4211.19.2021).

Wskazanie	Substancja czynna [produkt leczniczy]	Rok/lata	Pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Unikalne numery PESEL	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację
toczeń rumieniowaty układowy	hydroksychlorochina [Plaquenil, tabletki 200 mg x 30 szt.]	2020	127	98	1 143 opakowań
	hydroksychlorochina [Plaquenil, tabletki 200 mg x 30 szt.]	2016-2019	667	187	4 197 opakowań
	acetonid triamcynolonu [Triamhexal, ampułka 40 mg/ml]*	2016-2019	29	24	670 ampułek
	acetonid triamcynolonu [Triamhexal, ampułka 10 mg/ml]*	2016-2019	2	2	20 ampułek
	deflazakort [Calcort 6 mg, 30 tabletek, 100 tabletek]	2016-2019	4	8	28 opakowań 30 tabletek 20 opakowań po 100 tabletek
	prednizolon [SoluPred]	2016-2019	2	1	10 opakowań
	dapson [Disulone]	2016-2019	161	124	244 opakowań
toczeń rumieniowaty krążkowy	hydroksychlorochina [Plaquenil, tabletki 200 mg x 30 szt.]	2020	1	1	12 opakowań
podostry toczeń rumieniowaty skórny	hydroksychlorochina [Plaquenil, tabletki 200 mg x 30 szt.]	2020	5	3	42 opakowań

\* w dokumencie OT.4311.16.2019 przedstawiono niższe wartości za lata 2016-2019 dla produktów leczniczych Triamhexal, ampułka 40 mg/ml oraz Triamhexal, ampułka 10 mg/ml, odpowiednio: liczba unikalnych numerów PESEL 1 i 0; liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków o refundację 1 i 0; liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację 20 ampułek i 0 ampułek.

W odpowiedzi na interpelację poselską nr 28810 dotyczącą poziomu finansowania leczenia w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zwanej dalej „RDTL”) w latach 2020 – 2021, Minister Zdrowia przekazał informacje o substancjach czynnych objętych finansowaniem w schorzeniach definiowanych kodami ICD-10. W okresie od 1 stycznia 2021 do 30 listopada 2021 r. finansowaniem kosztów leczenia w ramach procedury RDTL we wskazaniu ICD-10 objęty był rytuksymab. Z kolei dla roku 2020 podano, że finansowany był belimumab (PLD.050.82.2021.AK). Dane te jednak nie umożliwiają określenia liczby pacjentów leczonych tą substancją czynną.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## 2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ze względu na przewlekły charakter i ograniczenia wynikające z uszkodzeń narządowych SLE zmusza chorych do podejmowania trudnych decyzji życiowych dotyczących pracy zawodowej, planowania potomstwa i zmiany stylu życia (*Zalewska-Puchała 2014*). Z tego względu należy uznać, że ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na SLE stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. SLE jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej.

### Koszty pośrednie

W badaniu przeprowadzonym wśród chorych na SLE z 35 państw europejskich (w tym z Polski) spośród 1492 respondentów, u których zdiagnozowano SLE przed 25 rokiem życia, 50,7% zadeklarowało, że SLE wpłynął na przebieg ich studiów. Wśród uczestników, którzy określili swój status zatrudnienia, 57,9% zgłosiło negatywny wpływ SLE na ich karierę zawodową, a 14,7% zadeklarowało, że zaprzestali pracy z powodów medycznych (*Cornet 2021*).

W polskiej kohorcie z międzynarodowego badania SESAME dotyczącego epidemiologii SLE w trzech krajach Europy Środkowej (Rumunii, Polsce i na Węgrzech), w które uwzględniono 269 pacjentów z sześciu polskich ośrodków reumatologicznych wykazano, że jedynie 28,6% pacjentów pozostawało aktywnych zawodowo w pełnym czasie pracy, a około 30% pobierała renty z tytułu niezdolności do pracy. Wyższy stopień niepełnosprawności wiązał się z istotnie wyższą częstotliwością pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy ( $p < 0,001$ ). Ten rodzaj wsparcia społecznego otrzymał 70% pacjentów z ciężką niepełnosprawnością, 51,4% z umiarkowaną niepełnosprawnością, 57,1% z lekką niepełnosprawnością oraz 20,2% osób w pełni sprawnych (*Leszczyński 2013*). Podobnie w badaniu *Zalewska-Puchała 2014* prowadzonym wśród 73 chorych na SLE będących w okresie remisji utrzymywanie się z pracy zawodowej zadeklarowało 38,4% respondentów, a znaczną grupę badanych (43,8%) stanowiły osoby przebywające na rencie z powodu uszczerbku zdrowia spowodowanego chorobą i jej powikłaniami.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania tocznia rumieniowatego układowego (ICD-10: M32) w 2020 roku wydano 4 784 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 75 945. Liczba ta

jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2022). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: M32 (ZUS 2022).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	75 945	4 784
2019	56 329	3 971
2018	59 460	3 985
2017	58 296	3 831
2016	62 531	4 124
2015	56 765	3 703

W 2010 roku oszacowano, że u pacjentów z SLE wydano zwolnienia lekarskie oraz zaświadczenia o krótkotrwałej i długotrwałej niezdolności do pracy na łączną liczbę odpowiednio 1 897, 596 i 27 012 miesięcy nieobecności dla odpowiednio 1 600, 112 i 2 481 osób. Łącznie generowało to 2 459 lat utraconej produktywności, go odpowiadało kosztom pośrednim (zależnie od metody oszacowania tj. biorąc pod uwagę średnie zarobki, PKB per capita lub wartości dodanej brutto na 1 pracującego, skorygowanej o współczynnik krańcowej wydajności pracy) w wysokości odpowiednio: 100 421 579 zł, 97 215 041 zł oraz 161 743 804 zł (Golicki 2013, Gierczyński 2013).

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania M32 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 109 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 111 osób. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem SLE zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: M32 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	109	26	83	–	111	23	88	–

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	98	22	76	–	78	14	64	–
2018	85	16	69	–	96	21	75	–
2017	80	14	66	–	89	10	79	–
2016	91	10	81	–	57	6	51	–
2015	76	14	62	–	55	7	48	–

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej.

W roku 2020 ogółem wydano 66 pierwszorazowych i 466 ponownych orzeczeń rentownych z powodu rozpoznania SLE. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Najczęściej wydawano orzeczenia o częściowej lub całkowitej niezdolności do pracy. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: M32 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2020	66	10	56	–	466	74	392	–
2019	53	13	40	–	364	59	305	–
2018	58	10	48	–	404	59	345	–
2017	53	9	43	1	452	69	383	–
2016	55	5	49	1	424	59	365	–
2015	58	12	46	–	512	82	429	1
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2020	-	-	-	–	24	2	22	–

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	1	-	1	-	12	2	10	-
2018	-	-	-	-	18	3	15	-
2017	2	1	1	-	22	5	17	-
2016	3	1	2	-	25	1	24	-
2015	1	1	-	-	30	4	26	-
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2020	15	3	12	-	115	17	98	-
2019	8	2	6	-	89	16	73	-
2018	13	5	8	-	93	15	78	-
2017	11	4	6	1	114	16	98	-
2016	13	3	9	1	118	18	100	-
2015	16	3	13	-	116	15	101	-
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2020	51	7	44	-	327	55	272	-
2019	44	11	33	-	263	41	222	-
2018	45	5	40	-	293	41	252	-
2017	40	4	36	-	316	48	268	-
2016	39	1	38	-	281	40	241	-
2015	41	8	33	-	366	63	302	1

Chorzy z rozpoznaniem SLE mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2020 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 M32 przyznano 81 osobom, w tym 66 kobietom i 15 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 60 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: M32 (ZUS 2022).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	81	15	66	-
2019	60	9	51	-
2018	60	5	55	-
2017	56	14	42	-
2016	52	7	45	-
2015	71	11	60	-

Strukturę wydatków w 2010 r. poniesionych na poszczególne świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną toczeniem rumieniowatym układowym przedstawiono w raporcie opracowanym przez Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Najwyższy udział miały wydatki związane z rentami z tytułu niezdolności do pracy – 78,2% ogółu wydatków (22 136,7 tys. zł), a w dalszej kolejności na renty socjalne (9,5%, 2 681,6 tys. zł), związane z absencją chorobową (9,4%, 2 657,8 tys. zł) oraz świadczenie rehabilitacyjne (2,8%, 799,9 tys. zł) (*Gierczyński 2013*).

### Koszty bezpośrednie

W raporcie opracowanym przez Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego przedstawiono analizę finansowania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z leczeniem SLE za lata 2010-2012, którą oparto na corocznych podsumowaniach sprawozdań sporządzonych przez świadczeniodawców, zweryfikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W podsumowaniach tych uwzględnione zostały rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 z grupy M.32 (M32, M32.0, M32.1, M32.8 i M32.9). W 2012 r. NFZ sfinansował świadczenia związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem SLE w wysokości ponad 24,8 mln złotych. Analizując dane rok do roku w 2012 r. w porównaniu z rokiem 2011 wydatki nieznacznie uległy zmniejszeniu tj. o 4,41%, natomiast w 2011 r. w porównaniu do 2010 r. odnotowano znaczący ich wzrost wynoszący aż 12,18% (*Gierczyński 2013*).

Największy udział w kosztach leczenia SLE w 2012 r. miały koszty związane z leczeniem pacjentów z dwoma rozpoznaniami: M.32.8 – stanowiły one 43% ogółu wydatków (10 679 781 zł) oraz M32.9 – stanowiły one 37% (9 267 280 zł), a łącznie 80% wszystkich kosztów związanych z finansowaniem leczenia toczenia (*Gierczyński 2013*). Znacząco mniejsze wydatki związane są finansowaniem leczenia pozostałych postaci i rozpoznań toczenia, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wydatki NFZ w latach 2010-2012 związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem SLE według rozpoznań w grupie ICD-10 M32 (*Gierczyński 2013*).

Rozpoznanie wg ICD-10	Wydatki NFZ [zł] w poszczególnych latach		
	2010	2011	2012
M32.8	9 850 134	11 398 979	10 679 781
M32.9	7 080 708	8 984 048	9 267 280
M32.1	3 249 361	2 582 939	2 249 114
M32	1 575 891	1 792 105	1 740 525
M32.0	1 036 767	1 195 715	872 375
<b>Ogółem</b>	<b>22 792 861</b>	<b>25 953 786</b>	<b>24 809 075</b>

Na podstawie danych za 2012 r. o kosztach świadczeń finansowanych przez NFZ wykazano, że wydatki na leczenie pacjentów z rozpoznaniem toczenia stanowiły 0,07% wydatków na świadczenia w rodzaju „Leczenie szpitalne” (koszt 21,8 mln zł) oraz 0,03% wydatków na świadczenia w rodzaju „Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna” (koszt 1,6 mln zł). W ramach leczenia uzdrowiskowego NFZ sfinansował świadczenie w wysokości 0,03 mln zł dla pacjentów z rozpoznaniem toczenia, co stanowiło 0,005% wydatków NFZ w tym zakresie (*Gierczyński 2013*).

Progresja SLE jest związana z uszkodzeniem narządów, co w konsekwencji prowadzi do większej liczby hospitalizacji i zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej (*Murimi-Worstell 2021*). Na podstawie danych sprawozdawczych uzyskiwanych od świadczeniodawców realizujących umowy w rodzaju leczenia szpitalnego NFZ corocznie publikuje zestawienia obejmujące statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Dane dotyczące hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem SLE oznaczonego wg klasyfikacji ICD-10 kodem M32 sprawozdawane są w ramach grup wchodzących w skład Katalogu H – Choroby układu mięśniowo-szkieletowego:

- H96 – Układowe choroby tkanki łącznej;
- H96C – Układowe choroby tkanki łącznej;
- H96CE – Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.;
- H96CF – Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.;
- H96D – Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.

Hospitalizacje pacjentów w okresie od 2010 do 2020 roku dotyczyły rozpoznań: M32.8, M32.9, M32.1 i M32. Dane te podsumowuje tabela poniżej.

Tabela 23. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem SLE (*NFZ 2022*).

Rok	Grupa	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 M32	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 M32
2020	H96CE	1 594	2 135	158	111,00	274 148,79
	H96CF	5 288	7 753	1 545	103,85	
	H96D	4 976	5 250	782	122,97	
2019	H96CE	2 379	3 206	266	95,75	263 788,83
	H96CF	8 002	11 886	2 452	59,34	
	H96D	5 863	6 159	989	93,85	
2018	H96CE	2 167	2 975	233	89,52	209 054,82

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

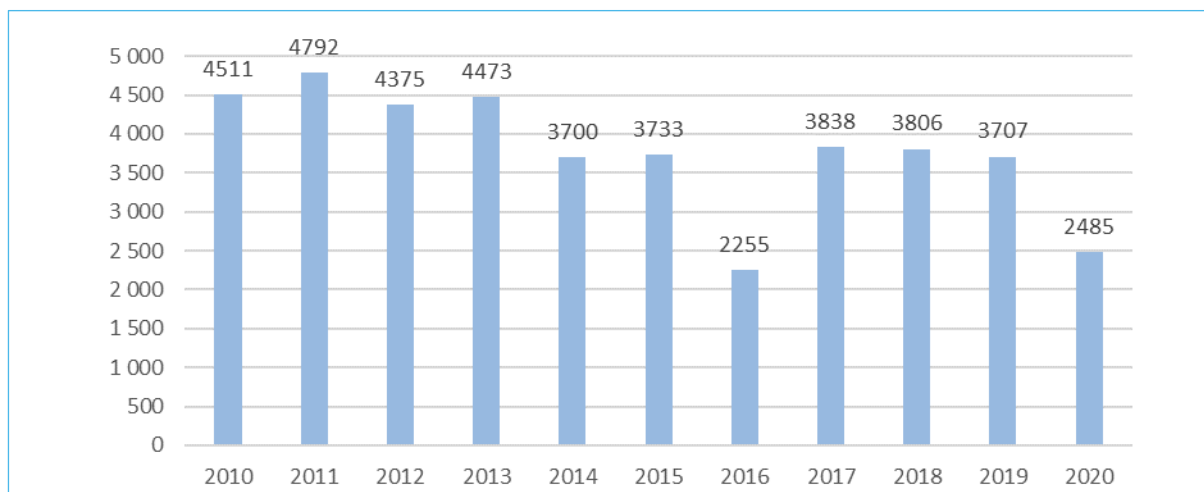


Rok	Grupa	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 M32	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 M32
	H96CF	8 281	12 361	2 675	44,28	
	H96D	5 606	5 910	898	77,67	
	H96CE	2 177	2 961	264	1 496,86	
2017	H96CF	8 333	12 137	2 659	1 408,00	7 481 098,84
	H96D	5 232	5 581	915	3 652,52	
	H96CE	1 046	1 272	71	2 116,27	
2016	H96CF	4 245	5 663	1 279	1 861,33	6 833 030,94
	H96D	5 297	5 787	905	4 753,74	
	H96C	9 477	14 151	2 891	1 782,14	
2015	H96D	4 591	5 035	842	4 765,15	9 164 423,04
	H96C	7 851	11 549	2 504	1 724,35	
2014	H96D	6 328	6 997	1 196	4 711,82	9 953 109,12
2013	H96	15 229	22 345	4 473	4 380,30	19 593 081,90
2012	H96	13 738	20 516	4 375	4 423,39	19 352 331,25
2011	H96	13 013	19 802	4 792	4 364,15	20 913 006,80
2010	H96	12 130	18 196	4511	4 147,66	18 710 094,26

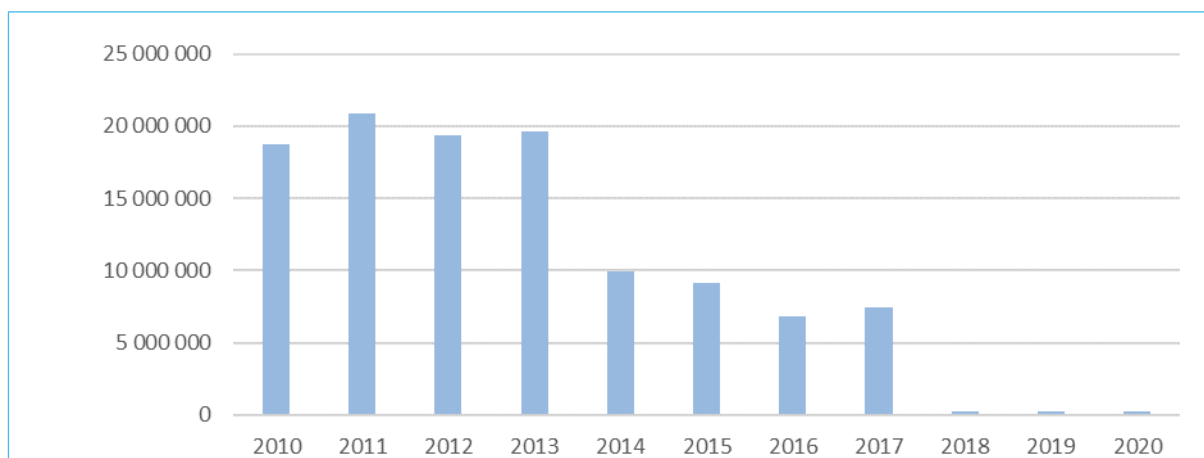
H96 – Układowe choroby tkanki łącznej; H96C – Układowe choroby tkanki łącznej; H96CE – Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.; H96CF – Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.; H96D – Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.

Na przestrzeni lat 2010-2020 zaobserwowano, że liczba pacjentów, dla których sprawozdawano hospitalizacje sygnowane kodem ICD-10 M32 mieściła się w zakresie od 2 255 osób do 4 729 osób i liczby te pozostawały na względnie stałym poziomie w poszczególnych latach (Wykres 3). Przeciwnie do nich, koszty hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 M32 były bardzo zmienne na przestrzeni lat. Pomiędzy 2010 a 2013 r. mieściły się w zakresie od 18 710 094,26 zł do 20 913 006,80 zł, następnie uległy obniżeniu w latach 2014-2017 do poziomu w zakresie 6 833 030,94 – 9 953 109,12 zł, po czym zaobserwowano największy spadek w latach 2018-2020 do wartości w przedziale od 209 054,82 zł do 274 148,79 zł (Wykres 4). Sytuacja ta mogła być wynikiem sukcesywnego zmniejszania wartości wyceny hospitalizacji dla poszczególnych grup.

Wykres 3. Liczba pacjentów, dla których w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów rozliczono hospitalizacje związane z rozpoznaniem ICD-10 M32 w grupach H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020 (NFZ 2022).



Wykres 4. Koszty hospitalizacji rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów związanych z rozpoznaniem ICD-10 M32 w grupach H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020 (NFZ 2022).



Dodatkowo, według ekspertów z Instytutu Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego w ocenie kosztów należałoby również uwzględnić pacjentów z przypisanym kodem rozpoznania ICD-10 M35.9 – nieokreślone układowe zajęcie tkanki łącznej, które to rozpoznanie chorobowe często dotyczy pacjentów będących w trakcie diagnostyki, u których w późniejszym okresie stwierdza się rozpoznanie SLE. Tabela 24 podsumowuje udział rozpoznania M35.9 oraz rozpoznań M32 oraz ich łączny udział w liczbie hospitalizacji sprawozdawanych w grupach H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 24. Udział rozliczonych świadczeń szpitalnych związanych z rozpoznaniem M35.9 oraz M32.8, M32.9, M32 w hospitalizacjach rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w ramach grup H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020 (NFZ 2022).

Rozpoznanie wg ICD-10	Udział rozpoznań w poszczególnych latach [%]											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
M35.9	17,02%	16,85%	18,39%	21,65%	22,95%	22,98%	20,29%	22,10%	22,20%	23,49%	23,79%	
M32.8, M32.9, M32.1 i M32	24,80%	24,20%	21,30%	20,00%	38,80%	37,10%	43,80%	47,20%	44,60%	45,00%	14,07%	
<b>łącznie</b>	<b>41,82%</b>	<b>41,05%</b>	<b>39,69%</b>	<b>41,65%</b>	<b>61,75%</b>	<b>60,08%</b>	<b>64,09%</b>	<b>69,30%</b>	<b>66,80%</b>	<b>68,49%</b>	<b>37,86%</b>	

Rozpatrywane grupy: H96 – Układowe choroby tkanki łącznej; H96C – Układowe choroby tkanki łącznej; H96CE – Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.; H96CF – Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.; H96D – Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.

Analizując dane zebrane w Tabeli 25 widocznym jest, że po uwzględnieniu tak obliczonej ogólnej liczby pacjentów z rozpoznaniem toczenia i będących w trakcie jego diagnostyki koszt hospitalizacji pacjentów rośnie.

Tabela 25. Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodami ICD-10 M32 i M35.9 sprawozdanych rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2010-2020 (NFZ 2022).

Rok	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 M32 [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 M35.9 [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 M32 i M35.9 [zł]
2020	274 148,79	443 513,22	717 662,01
2019	263 788,83	401 482,64	665 271,47
2018	209 054,82	302 276,61	511 331,43
2017	7 481 098,84	10 155 702,92	17 636 801,76
2016	6 833 030,94	9 131 803,74	15 964 834,68
2015	9 164 423,04	11 302 518,85	20 466 941,89
2014	9 953 109,12	12 115 918,7	22 069 027,82
2013	19 593 081,9	19 593 081,9	39 186 163,8
2012	19 352 331,25	19 352 331,25	38 704 662,5
2011	20 913 006,8	20 913 006,8	41 826 013,6
2010	18 710 094,26	18 710 094,26	37 420 188,52

Glikokortykosteroidy są jednymi z najczęściej stosowanych leków związanych z SLE, co odzwierciedla wspólną strategię leczenia SLE, zwłaszcza w zaostrzeniach a w szczególności w szpitalach i oddziałach ratunkowych. Długotrwałe leczenie SLE, w tym glikokortykosteroidoterapia i leczenie immunosupresyjne są związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych, takich jak infekcje i zdarzenia sercowo-naczyniowe. Dodatkowo glikokortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko osteoporozy i zaćmy. Te niekorzystne skutki dodatkowo wpływają na zwiększenie częstości korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej i koszty terapii (Murimi-Worstell 2021). Szacuje się, że osoby stosujące wysokie dawki GKS (> 20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

mg/dobę) w porównaniu z pacjentami leczonymi GKS w niskich dawkach ( $\leq 5$  mg/dobę) częściej korzystają z opieki na oddziałach ratunkowych (39,3% vs 29,7%;  $p = 0,0085$ ) i są hospitalizowani (21,5% vs 12,3%;  $p = 0,0005$ ). Po dopasowaniu pod względem charakterystyk wyjściowych pacjenci ci mieli również znacznie wyższe średnie roczne całkowite koszty opieki zdrowotnej (60 366 \$ w porównaniu z 18 777 \$;  $p < 0,0001$ ). Wzrost średniej dziennej dawki GKS o 1 miligram był związany ze zwiększeniem 1,07-razy średnich rocznych kosztów dopasowaniu pod względem charakterystyk ( $p < 0,0001$ ) (Kabadi 2018).

## 2.10 Wpływ choroby na jakość życia

Ze względu na charakter choroby oraz zajęcie wielu narządów SLE może wpływać na wszystkie aspekty odczuwanej przez pacjenta jakości życia (Zalewska-Puchała 2014). Wśród 4 375 chorych na SLE z 35 krajów europejskich (w tym  $n = 110$  z Polski) ankietowanych w 2020 r. najczęściej występowały zmęczenie (85,3%), a następnie ból i/lub obrzęk stawów (76,9%), nadwrażliwość na światło (68,5%), ból i osłabienie mięśni (68,0%), suchość skóry (56,9%), suchość ust lub oczu (54,5%), wypadanie włosów (53,0%) oraz bóle głowy lub migrenę (51,1%). Trzy główne objawy, które respondenci wskazywali, jako te które najbardziej chcieliby, żeby ustąpiły to „zmęczenie i osłabienie” ( $n = 2311$ , 55,1%), „ból i obrzęk stawów” ( $n = 2076$ , 49,5%) oraz „ból i osłabienie mięśni” ( $n = 1400$ , 33,4%) (Cornet 2021).

Te same problemy wydają się dotyczyć polskich chorych. W opublikowany w 2017 r. raporcie „Perspektywa Pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce” polscy chorzy na SLE oceniali nasilenie bólu wynikającego z choroby reumatycznej w okresie ostatniego tygodnia w 10 stopniowej skali na średnio 4,6 punktu (mediana 4,0) (Kotarba 2017). Z kolei w badaniu przeprowadzonym w Katedrze Chorób Wewnętrznych UJ CM w Krakowie wśród 73 chorych na SLE będących w okresie remisji najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów korelującymi z gorszą oceną jakości życia były osłabienie, zmęczenie, dolegliwości stawowo-mięśniowe, kaszel i senność.

W badaniu Cornet 2021 49,7% respondentów wskazywało na średnie do wysokiego obciążenie chorobą w zakresie zdolności do wykonywania normalnych codziennych czynności (tj. jak nauka, praca, prace domowe, wypoczynek czy udział w życiu rodzinnym), a 1,8% było całkowicie niezdolnymi do ich wykonywania. Prawie 80% (76,1%) ankietowanych stwierdziło, że SLE ma znaczący wpływ na ich życie emocjonalne i seksualne, zwykle negatywny (38,2%) lub niejednoznaczny (36,2%) (Cornet 2021). Respondenci w badaniu Zalewska-Puchała 2014 oceniali swoje funkcjonowanie wg kwestionariusza WHOQOL-BREF (w skali 4–20) wskazując na jego największe ograniczenie w zakresie dziedziny psychologicznej (średnio 13,4 punktu), a następnie fizycznej (13,7), środowiskowej (13,9) i najwyższej społecznej (15,0).

W zakresie dziedziny fizycznej pacjenci najniżej oceniali wskazywali na największe ograniczenia związane z leczeniem, brakiem energii do normalnego życia i zdolności do pracy (średnio po 3,2 punktu). Z kolei w dziedzinie psychologicznej najniżej oceniano zdolność koncentracji uwagi (średnio 3,0 punktu) oraz przeżywania nieprzyjemnych nastrojów (tj. smutek, chandra, lęk, przygnębienie — średnio 3,2 punktu) (Zalewska-Puchała 2014).

U chorych na SLE, z uwagi na zachodzące pod wpływem choroby zmiany często dochodzi do zmiany obrazu własnego ciała i jego negatywizacji. Przyczynia się to do zwiększonej częstości zapadania na depresję. Zmiany w wyglądzie wiążą się również z lękiem, a także poczuciem niesprawiedliwości z powodu choroby czy złości. Niezadowoleni z własnego wyglądu zwiększało się ze względu na widoczność zmian skórnych, takich jak blizny, łysienie i depigmentacja oraz przyrost masy ciała, które wynikały również z przewlekłej glikokortykosteroidoterapii (Rodrigues 2021). Jak wykazano długoterminowe stosowanie GKS wiąże się z pogorszeniem jakości życia (Bexelius 2013).

Pacjenci pytani o swoje obawy dotyczące średnio- i długoterminowej przyszłości uwzględniając dalszy postęp choroby wykazywali nasilony lęk (Cornet 2021). Szczególne znaczenie wydaje się mieć fakt, że u kobiet z SLE częste są trudności z zajściem w ciążę oraz poronienia, co może mieć wpływ na planowanie rodziny (Petrocchi 2021). Obserwuje się, że ryzyko porodu przedwczesnego i stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży z SLE jest pięciokrotnie wyższe niż w przypadku populacji ogólnej (Barnado 2022). Donoszono również, że pacjentki z SLE doświadczają utraty tożsamości osobistej, utraty roli córki, żony i matki; ponadto choroba ogranicza tożsamość seksualną i rozwój intymnej relacji z partnerem (Petrocchi 2021).

## 2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Toczeń rumieniowaty układowy jest jednostką chorobową, którą cechuje wybitna heterogenność obrazu klinicznego. Z uwagi na różnorodność fenotypów klinicznych (schorzenie to może być zdefiniowane dziesiątkami różnorodnych konstelacji współwystępowania poszczególnych kryteriów klinicznych) i zróżnicowane podłoże genetyczne choroby jednostka ta pozostaje niezwykle trudna do leczenia.

Standardy opieki nad chorymi na SLE, które w największym stopniu zależne są od nasilenia objawów choroby, nie zmieniły się w bardzo radykalny sposób na przestrzeni ostatnich 60 lat. U pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu niezbędne jest zastosowanie GKS, które w wybranych przypadkach kojarzone są z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid. Pomimo, iż aktualnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie SLE powinno

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

prowadzić do uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobiegania zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek GKS (*Fanouriakis 2019*) wciąż u około 70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do jej zaostrzenia. W tej grupie pacjentów, do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby konieczne jest więc ponowne eskalowanie dawki GKS.

Należy przy tym pamiętać, że skuteczność terapii SLE przy użyciu GKS jest często uzyskiwana kosztem poważnych działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, powikłań infekcyjnych mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Pacjenci, choć dożywają późniejszych stadiów choroby częściej manifestują groźne powikłania, niezwiązane bezpośrednio z mechanizmami immunologicznymi typowymi dla SLE, ale ze stosowanym leczeniem. W znaczący sposób obniża to jakość życia chorych i nierzadko staje się problemem nie mniej ważnym niż bezpośrednie następstwa choroby. SLE nadal cechuje zatem wysoki wskaźnik chorobowości. Dodatkowo pociąga to za sobą zwiększone wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej.

SLE dotyka głównie kobiet w wieku produkcyjnym i reprodukcyjnym. Co istotne, większość chorych nie podejmuje dalszej edukacji i/lub pracy zawodowej lub jest zmuszona z nich zrezygnować, z uwagi na duże nasilenie objawów chorobowych. Dodatkowo wśród pacjentek z SLE znacznie częściej występują trudności z zajściem w ciążę oraz jej powikłania (porody przedwczesne lub stany przedrzucawkowe), co negatywnie wpływa na ich jakość życia.

Wydaje się, że nadzieją na poprawę sytuacji chorych może być opracowanie preparatów o działaniu bardziej selektywnym, ukierunkowanym ściśle na nieprawidłowości immunologiczne charakterystyczne dla SLE. Kluczową rolę w patogenezie SLE odgrywa szlak sygnałowy dla interferonów (IFN). Sugeruje patogenetyczną rolę rodziny IFN typu I w niemal wszystkich narządach zajmowanych w przebiegu SLE, a u chorych stwierdza się podwyższenie stężenia IFN $\alpha$  w surowicy, które koreluje zarówno z aktywnością, jak i ciężkością przebiegu choroby.

Odpowiedzią na tą wysoce niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest umożliwienie polskim pacjentom dostępu do terapii produktem leczniczym Saphnelo<sup>TM</sup>. W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 22 czerwca 2022 r. wyrażono nadzieję na objęcie refundacją leczenia anifrolumabem, który stanowi terapię oczekiwaną zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (*PTR 2022*).

Anifrolumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  i IFN- $\omega$ ) zaangażowanych w patogenezę SLE (*Kaplon 2022*).

**Saphnelo<sup>TM</sup> (anifrolumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wnioskowane warunki objęcia refundacją w ramach programu lekowego pozwalają na leczenie pacjentów z chorobą o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, dla których w badaniach klinicznych wykazano korzyść kliniczną w zakresie wielu punktów końcowych (*EPAR Saphnelo 2022*). Kryteria ponownego włączenia do programu pozwalają na ponowne leczenie anifrolumabem, bez okresu karencji, u pacjentek, które przerwały je m.in. z uwagi na planowaną ciążę. To szczególnie istotne, gdyż większość chorych na SLE to młode kobiety w wieku rozrodczym, dla których plany prokreacyjne są ważnym aspektem życia, mającym również wpływ na decyzję o podejmowanym leczeniu oraz na ich jakość życia. Z drugiej strony leczenie anifrolumabem pozwala na zniesienie uciążliwych objawów chorobowych i kontynuację nauki i/lub pracy zawodowej, co istotnie odciąży system opieki społecznej w przypadku objęcia go refundacją.

### 3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produkt leczniczy Saphnelo™ jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (*ChPL Saphnelo 2022*).

Zgodnie ze złożonym wnioskiem populację docelową dla leku Saphnelo™ stanowią będą dorośli (w wieku  $\geq 18$  lat) pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- 1) [REDACTED] oraz
- 2) [REDACTED]:
  - a) [REDACTED] lub
  - b) [REDACTED] oraz

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z zaleceniami wiodących towarzystw naukowych, leczenie SLE, z uwagi na charakter i przebieg tej jednostki, ma charakter zindywidualizowany i uwzględnia w dużej mierze zakres i lokalizację zmian. Zgodnie z zaleceniami u wszystkich chorych na postać umiarkowaną do ciężkiej SLE, niezależnie od lokalizacji zmian, konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów. Obecnie zaleca się, aby dążyć do zmniejszenia dawki stosowanych GKS poniżej 7,5 mg/dobę odpowiednika prednizonu lub ich całkowitego odstawienia – nieuzyskanie tej wartości granicznej wskazuje na utrzymywanie się aktywności choroby pomimo wdrożenia odpowiedniego leczenia. Poza GKS, leczenie



standardowe obejmuje szerokie spektrum substancji czynnych i terapii, przy czym nie u wszystkich pacjentów znajdzie konieczność ich zastosowania (co jest podyktowane zróżnicowaną aktywnością choroby i lokalizacją zmian). Dodatkowe ograniczenie możliwości ich zastosowania mogą stanowić przeciwwskazania oraz choroby współistniejące często występujące u chorych na SLE. Czas leczenia wymienionymi w kryterium włączenia lekami wynosi co najmniej 6 miesięcy lub krócej, jeśli leczenie nie mogło być kontynuowane z uwagi na jego brak tolerancji lub nieskuteczność.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

[REDACTED]

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL anifrolumab, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR /PTR. Przeciwwskazania wymienione w ChPL Saphnelo™ obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted content]

Tabela 26. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Saphnelo™.

Kryterium kwalifikacji	Odsetek	Liczba chorych w Polsce	Źródło
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

## 5 Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)

Produkt leczniczy Saphnelo™ został zarejestrowany do stosowania przez FDA 30 lipca 2021 r. we wskazanym: leczenie dorosłych chorych na toczeń rumieniowaty układowy o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (*FDA 2021*).

Dnia 14 lutego 2022 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą przyznającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Saphnelo™ (*KE 14/02/2022*), zgodnie z którą lek ten jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (*ChPL Saphnelo 2022*).

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN-α, IFN-β i IFN-ω) zaangażowanych w patogenezę SLE (*Kaplon 2022*).

Zalecana dawka to 300 mg podawane w infuzji dożylniej przez 30 minut, co 4 tygodnie. Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu SLE. U pacjentów, u których w wywiadzie występują reakcje związane z infuzją, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym) (*ChPL Saphnelo 2022*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23.06.2022 r. (*ChPL Saphnelo 2022*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab).

Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1623/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	23.06.2022 r. r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23.06.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Kod ATC		L04AA51
Dostępne preparaty		Saphnelo 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka z 2,0 ml koncentratu zawiera 300 mg anifrolumabu (150 mg/ml).
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p><b><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, które z dużą swoistością i powinowactwem wiąże się z podjednostką 1 receptora interferonów typu I (ang. <i>type I interferon receptor</i>, IFNAR1). Wiązanie to hamuje szlak sygnałowy IFN typu I, blokując w ten sposób aktywność biologiczną interferonów typu I. Anifrolumab powoduje także internalizację IFNAR1, zmniejszając w ten sposób liczbę IFNAR1 na powierzchni komórki gotowych do połączenia się z receptorem. Blokada zależnego od receptora szlaku sygnałowego IFN typu I hamuje ekspresję genów indukowanych przez IFN, a także dalsze procesy zapalne i immunologiczne. Zahamowanie IFN typu I blokuje</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

### Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)

różnicowanie komórek plazmatycznych i normalizuje obwodowe subpopulacje limfocytów T, przywracając zaburzoną w SLE równowagę pomiędzy odpornością nabytą i wrodzoną.

#### **Działanie farmakodynamiczne**

U dorosłych pacjentów z SLE podawanie anifrolumabu w dawkach  $\geq 300$  mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie powodowało utrzymującą się neutralizację ( $\geq 80\%$ ) ekspresji 21 genów należących do genowej sygnatury farmakodynamicznej (PD) interferonów typu I we krwi. Zahamowanie to wystąpiło już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się lub uległo nasileniu w 52-tygodniowym okresie leczenia. Po odstawieniu anifrolumabu na zakończenie 52-tygodniowego okresu leczenia w badaniach klinicznych dotyczących SLE, sygnatura PD IFN typu I w próbkach krwi powróciła do stanu początkowego w ciągu 8 do 12 tygodni. Anifrolumab podawany dożylnie w dawce 150 mg wykazywał  $< 20\%$  zmniejszenie ekspresji genów należących do sygnatury genowej interferonów typu I we wczesnych punktach czasowych, które osiągnęło maksymalne nasilenie  $< 60\%$  na koniec okresu leczenia. U pacjentów z SLE wyjściowo seropozytywnych pod kątem przeciwciał anty-dsDNA leczenie anifrolumabem w dawce 300 mg doprowadziło do liczbowego spadku miana przeciwciał anty-dsDNA w miarę upływu czasu do tygodnia 52. U pacjentów z niskim stężeniem składowych dopełniacza (C3 i C4) otrzymujących anifrolumab, obserwowano wzrost stężenia składowych dopełniacza w tygodniu 52.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę anifrolumabu badano u dorosłych pacjentów z SLE po podaniu dawek dożylnych wynoszących od 100 do 1 000 mg, raz na 4 tygodnie oraz u zdrowych ochotników po podaniu dawki pojedynczej.

Anifrolumab charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową w zakresie dawek od 100 mg do 1 000 mg. Parametry farmakokinetyczne opisujące ekspozycję zmniejszały się szybciej, po podaniu dawek mniejszych niż 300 mg co 4 tygodnie (zalecana dawka).

#### **Wchłanianie**

Anifrolumab jest podawany we wlewie dożylnym.

#### **Dystrybucja**

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że szacunkowa objętość dystrybucji anifrolumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 2,93 l (przy 26,9% zmienności międzyosobniczej CV) i 3,3 l u pacjenta o masie ciała 69,1 kg.

#### **Metabolizm**

Anifrolumab jest białkiem, dlatego nie przeprowadzono specyficznych badań metabolizmu. Anifrolumab wydalany jest w mechanizmie związanym z eliminacją białka docelowego IFNAR i na drodze zależnej od układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie, jak się uważa, szeroko rozpowszechnione w organizmie enzymy proteolityczne degradowują anifrolumab do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

#### **Eliminacja**

Ze względu na nasycenie klirensu zależnego od IFNAR1 przy większych dawkach, narażenie zwiększa się bardziej niż proporcjonalnie do dawki. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że szacowany typowy klirens układowy (CL) wyniósł 0,193 l/dobę przy 33,0% zmienności międzyosobniczej CV. Mediana CL zmniejsza się powoli z czasem i jej spadek po roku leczenia wynosi 8,4%. Analiza

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)

farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że stężenie w surowicy było poniżej poziomu wykrywalności u większości (95%) pacjentów po około 16 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki anifrolumabu, gdy anifrolumab był podawany przez jeden rok.

**Szczególne populacje pacjentów**

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie układowym w zależności od wieku, rasy, grupy etnicznej, regionu, płci, statusu ze względu na IFN lub masy ciała pacjentów, które wymagałyby dostosowania dawki.

**Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)**

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek (zakres od 18 do 69 lat) nie miał wpływu na klirens anifrolumabu; zbiór populacyjnych danych farmakokinetycznych uwzględnił 20 (3%) pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

**Zaburzenia czynności nerek**

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na anifrolumab. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że klirens anifrolumabu był porównywalny u pacjentów z SLE oraz łagodnym (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i umiarkowanym obniżeniem eGFR (30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pacjenci z SLE i znacznie obniżonym eGFR lub ze schyłkową niewydolnością nerek (< 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byli wykluczeni z badań klinicznych; anifrolumab nie jest usuwany przez nerki. Pacjenci z UPCR > 2 mg/mg byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że zwiększony stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. *urine protein/creatinine ratio*, UPCR) nie miał istotnego wpływu na klirens anifrolumabu.

**Zaburzenia czynności wątroby**

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na anifrolumab. Jako przeciwciało monoklonalne z klasy IgG1 anifrolumab jest głównie eliminowany na drodze katabolizmu i nie należy oczekiwać, by podlegał metabolizmowi pod wpływem enzymów wątrobowych, dlatego jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na eliminację anifrolumabu. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wyjściowy poziom biomarkerów czynności wątroby (AlAT i AspAT ≤ 2,0 × GGN oraz bilirubina całkowita) nie miał klinicznie istotnego wpływu na klirens anifrolumabu.

**Interakcje**

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że jednoczesne stosowanie doustnych kortykosteroidów, leków przeciwmalarycznych, leków immunosupresyjnych (w tym azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu i mizorybiny), NLPZ, inhibitorów ACE, inhibitorów reduktazy HMGCoA nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę anifrolumabu.

Produkt leczniczy Saphnelo jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu SLE.

**Wskazanie****Dawkowanie i sposób podawania****Dawkowanie****Saphnelo™ (anifrolumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)

Zalecana dawka to 300 mg, podawana co 4 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30 minut. U pacjentów, u których w wywiadzie występują reakcje związane z infuzją, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym).

**Pominięcie dawki**

Jeśli zaplanowana infuzja zostanie pominięta, leczenie należy zastosować tak szybko, jak to możliwe. Należy zachować minimalny odstęp pomiędzy dawkami wynoszący 14 dni.

**Szczególne populacje pacjentów****Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)**

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥65 lat (n=20); brak danych o pacjentach w wieku powyżej 75 lat.

**Zaburzenia czynności nerek**

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub schyłkową niewydolnością nerek.

**Zaburzenia czynności wątroby**

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

**Dzieci i młodzież**

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Saphnelo u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne.

**Sposób podawania**

Podanie dożylne. Produktu leczniczego Saphnelo nie wolno podawać w krótkim wstrzyknięciu dożylnym lub jako bolus. Po rozcieńczeniu produktu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy Saphnelo jest podawany w infuzji trwającej 30 minut przez zestaw do infuzji dożylniej z wbudowanym jałowym filtrem o małej zdolności wiązania białek i średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrona. Prędkość wlewu można zmniejszyć lub przerwać infuzję, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją. Po zakończeniu wlewu, zestaw do infuzji powinien być przepłukany 25 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby upewnić się, że cały roztwór do infuzji został podany. Nie należy jednocześnie podawać żadnych innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do infuzji.

**Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

**Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

**Grupy pacjentów wykluczone z badań klinicznych**

Anifrolumab nie był badany w skojarzeniu z innymi terapiami biologicznymi, w tym terapiami celowanymi ukierunkowanymi na limfocyty B. Dlatego nie zaleca się leczenia anifrolumabem w skojarzeniu z terapiami biologicznymi.

**Saphnelo™ (anifrolumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

### Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)

Anifrolumab nie był badany u pacjentów z ciężkim aktywnym toczeniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek.

#### Nadwrażliwość

Po podaniu anifrolumabu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy) były zgłaszane u 0,6% pacjentów otrzymujących anifrolumab. U pacjentów z historią występowania w wywiadzie reakcji związanych z infuzją i (lub) nadwrażliwości, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym). Jeśli wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją lub ciężka reakcja nadwrażliwości (np. anafilaksja) należy natychmiast przerwać podawanie anifrolumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Zakażenia

Anifrolumab zwiększa ryzyko zakażeń układu oddechowego i zakażenia wirusem półpaśca (obserwowano przypadki półpaśca rozsianego). U pacjentów z SLE przyjmujących również leki immunosupresyjne może wystąpić zwiększone ryzyko zakażeń wirusem półpaśca. W kontrolowanych badaniach klinicznych występowały ciężkie zakażenia, czasami prowadzące do śmierci, również u pacjentów otrzymujących anifrolumab.

Ze względu na mechanizm działania, anifrolumab należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia. Leczenia anifrolumabem nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimkolwiek klinicznie istotnym aktywnym zakażeniem do czasu, gdy zakażenie ustąpi lub będzie odpowiednio leczone. Należy pouczyć pacjentów, by zgłaszali się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy klinicznie istotnego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi zakażenie lub jeśli pacjent nie reaguje na standardowe leczenie, należy go ściśle monitorować i starannie rozważyć przerwanie leczenia anifrolumabem aż do ustąpienia zakażenia.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie.

Z badań klinicznych kontrolowanych placebo wyłączone pacjentów z czynną gruźlicą lub utajoną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można było potwierdzić przebiecia odpowiedniej kuracji. Przed rozpoczęciem stosowania anifrolumabu u pacjentów z nieleczoną utajoną gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Anifrolumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą.

#### Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi immunologicznej na szczepienia. Przed rozpoczęciem leczenia, należy rozważyć ukończenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi w zakresie immunizacji. Należy unikać jednoczesnego stosowania żywych lub atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych anifrolumabem.

#### Nowotwory złośliwe

Wpływ leczenia anifrolumabem na potencjalny rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie; jednak pacjenci z płaskonabłonkowym lub podstawnokomórkowym rakiem skóry oraz rakiem szyjki macicy, u których dokonano pełnej resekcji i przeprowadzono odpowiednie leczenie, kwalifikowali się do udziału w badaniach klinicznych z SLE.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo po podaniu każdej z badanych dawek nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory skóry) były zgłaszane u 1,2% pacjentów otrzymujących anifrolumab, w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo (EAIR: odpowiednio 1,2 i 0,7 na 100 pacjento-lat). Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry, obserwowano u 0,7% i 0,6%

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



### Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab)

#### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

pacjentów otrzymujących odpowiednio anifrolumab i placebo. U pacjentów otrzymujących anifrolumab nowotworami złośliwymi obserwowanymi u więcej niż jednego pacjenta były rak piersi i rak płaskonabłonkowy.

Należy wziąć pod uwagę indywidualny stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia lub nawrotu nowotworu złośliwego. Należy zachować ostrożność rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu SLE.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Saphnelo™ nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 21/06/2022).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## 6 Rekomendacji agencji HTA dotyczące anifrolumabu

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Saphnelo™ nie podlegał ocenie AOTMiT.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Saphnelo™ w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Saphnelo™ odnaleziono na stronach: IQWiG, CADTH i NICE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 22.06.2022 r.

Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Saphnelo™.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>	2022	<b>w toku</b>	Wskazanie: w ramach wskazania rejestracyjnego (IQWiG 2022, G-BA 2022).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	(IQWiG)/ <i>Gemeinsamen Bundesausschuss</i> (G-BA)			
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	2022	w toku	Wskazanie: w ramach wskazania rejestracyjnego ( <i>CADTH 2022</i> ).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	2022	postępowanie przerwane	Wskazanie: w ramach wskazania rejestracyjnego. Postępowanie przerwane z uwagi na niedostarczenie materiałów do oceny przez Podmiot Odpowiedzialny ( <i>NICE 2022</i> ).
		2021	postępowanie zawieszono	Wskazanie: w ramach wskazania rejestracyjnego. Postępowanie zawieszono na wniosek Podmiotu Odpowiedzialnego ( <i>NICE 2021</i> ).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	–	–	–
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	–	–	–
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	–	–	–
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	–	–	–

Niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* na wniosek *Gemeinsamen Bundesausschuss* rozpoczął proces oceny dodatkowych korzyści klinicznych z zastosowania anifrolumabu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (*IQWiG 2022, G-BA 2022*).

Postępowanie mające na celu ocenę efektywności klinicznej i kosztowej anifrolumabu jako terapii uzupełniającej w leczeniu seropozytywnego toczenia rumieniowatego układowego zostało zawieszono na wniosek Podmiotu Odpowiedzialnego (*NICE 2021*). Drugie z postępowań toczące się w NICE, dotyczące tego samego wskazania zostało przerwane z uwagi na niedostarczenie materiałów do oceny przez Podmiot Odpowiedzialny (*NICE 2022*).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

---

Obecnie trwa ocena produktu leczniczego Saphnelo™ przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym. Planowane zakończenie oceny wyznaczono po 28 lipca 2022 r. (*CADTH 2022*).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem populację docelową dla leku Saphnelo™ stanowią będą dorośli (w wieku  $\geq 18$  lat) pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego: 1) z rozpoznaniem SLE na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR oraz 2) z aktywną chorobą (definiowaną jako: a) [REDACTED]

lub b) [REDACTED] oraz c) [REDACTED]

Populacja ta obejmuje więc pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym, o postaci umiarkowanej do ciężkiej pomimo leczenia standardowego. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej EULAR z 2019 r. wskazują, że u chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością stosowana są leki przeciwmalaryczne, głównie hydroksychlorochina (EULAR 2019). Ponadto konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów doustnych w większych dawkach lub ich stosowania w formie domięśniowej lub dożylniej (EULAR 2019, BSR 2018). Dodatkowo u chorych nieodpowiadających na HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia dawek GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, azatiopryna (EULAR 2019: pacjenci z postacią łagodną lub umiarkowaną; BSR 2018: pacjenci z postacią umiarkowaną) lub mykofenolan mofetylu (EULAR 2019:

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

pacjenci z postacią umiarkowaną lub ciężką; BSR 2018: pacjenci z postacią umiarkowaną lub chorzy z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek), a w niektórych przypadkach dożylnie wlewy immunoglobulin (BSR 2018). Możliwe jest również dołączenie do schematu leczenia cyklofosfamidu (EULAR 2019: pacjenci z postacią ciężką lub oporną, w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne; BSR 2018: pacjenci z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek). Leczenie rytuksymabem wg wytycznych EULAR 2019 może być rozpoczęte u chorych z postacią ciężką w przypadku choroby zagrażającej narządom, odpornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych, a w wytycznych BSR 2018 u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji, na podstawie indywidualnej oceny.

Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z zaleceniami wiodących towarzystw naukowych, leczenie SLE, z uwagi na charakter i przebieg tej jednostki, ma charakter zindywidualizowany i uwzględnia w dużej mierze zakres i lokalizację zmian. Przykładowo, u chorych u których dominująca jest postać skórna SLE, lekami pierwszego wyboru są, oprócz leków wskazywanych również w przypadku postaci ogólnej, aplikowane miejscowo glikokortykosteroidy (EULAR 2019, PTD 2018) lub stosowane miejscowo inhibitory kalcyneuryny (EULAR 2019, PTD 2018). W przypadku oporności na to leczenie można rozważyć metotreksat (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018) lub retinoidy (acytretynę, izotretynoinę – BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018) lub dapson (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018). Jako lek kolejnego wyboru wskazuje się mykofenolan mofetylu (BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018). Z kolei w przypadku pacjentów, u których SLE przebiega ze zmianami w nerkach we wspólnych wytycznych EULAR/ERA–EDTA 2019 oraz zaleceniach KDIGO 2021 wskazano, że możliwe jest zastosowanie hydroksychlorochiny (u chorych z toczniowym zapaleniem nerek wszystkich klas) oraz leków immunosupresyjnych (u pacjentów z klas III-IV; zwłaszcza mykofenolanu mofetylu). Ponadto u pacjentów z klasy IV i IV, w przypadku choroby odpornej na leczenie można rozpocząć leczenie rytuksymabem.

W warunkach polskich, spośród wymienionych substancji czynnych finansowaniem w ramach Obwieszczenia MZ 21/06/2022 objęte są chlorochina, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, azatiopryna (jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej w zakresie wskazania rejestracyjnego) oraz metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna, takrolimus (jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestracyjnych). Ponadto, poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ polscy chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). W latach 2016-2019 wydano zgody na import docelowy we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy hydroksychlorochiny, acetonidu triamcynolanu i deflazakortu (należących do GKS) i dapsonu. Z kolei w 2020 r. sfinansowano w ramach procedury RDTL rytuksymab i hydroksychlorochinę, a 2021 r. belimumab (szczegółowo liczbę wydanych zgód podsumowuje Tabela 17 w rozdziale 2.8.2), jednak w przypadku rytuksymabu i belimumabu nie jest jasne ilu chorych na SLE skorzystało z takiego leczenia.

Produkt leczniczy Saphnelo™ stosowany jest jako leczenie uzupełniające, co oznacza, że będzie on mógł być dodany do już istniejącego schematu leczenia chorego, co pozwoli na osiągnięcie celów leczenia formułowanych przez EULAR – remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów (*Fanouriakis 2019*).

W chwili obecnej, w populacji zbliżonej do rozważanej populacji docelowej dla leku anifrolumab jako leczenie uzupełniające zarejestrowany jest produkt leczniczy Benlysta (belimumab). Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten mógłby być stosowany głównie u pacjentów z postacią umiarkowaną SLE z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (EULAR 2019, BSR 2018), a u chorych z postacią ciężką jedynie na podstawie indywidualnej oceny, jeśli wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie było tolerowane lub nieskuteczne (BSR 2018). Lek Benlysta podlegał ocenie przez AOTMiT w 2013 r. uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 060/2013*), jako produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego, jednak do tej pory nie został objęty refundacją w ramach Obwieszczenia MZ. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia podlegał on finansowaniu w ramach procedury RDTL jedynie w 2021 r. (*PLD.050.82.2021.AK*). Należy więc przyjąć, że nie stanowi on komparatora dla anifrolumabu, gdyż nie stanowi procedury medycznej finansowanej ze środków publicznych i powszechnie dostępnej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Rozważając rytuksymab jako potencjalny komparator należy mieć na uwadze, że substancja ta nie jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu SLE, a aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że mógłby być on stosowany wyłącznie u chorych z postacią ciężką, oporną na leczenie immunosupresyjne (EULAR 2019, BSR 2018). Dodatkowo, zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego, rytuksymab jest wskazywany jako jeden z dwóch dodatkowych leków (oprócz GKS w wysokich dawkach) których wcześniejsze stosowanie z niewystarczającą skutecznością jest konieczne do kwalifikacji pacjenta do leczenia anifrolumabem. Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) podlegał ocenie AOTMiT w ramach oceny RDTL we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10:

**Saphnelo™ (anifrolumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

M32.1), a zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczyła leczenia jednego chorego z toczniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, a także stwierdzonym w związku z zaostrzeniem SLE kłębuszkowym zapaleniem nerek/ zespołem nerczycowym, u którego wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia rytuksymab podlegał finansowaniu w ramach procedury RDTL w 2020 r. (PLD.050.82.2021.AK), jednak nie jest znana liczba pacjentów objętych finansowaniem. Należy więc stwierdzić, że w Polsce rytuksymab nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną, a ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego musi być zastosowany na wcześniejszych etapach leczenia. Oznacza to, że rytuksymab nie zostanie zastąpiony przez anifrolumab po jego objęciu refundacją we wnioskowanej populacji docelowej, a więc nie stanowi właściwego komparatora.

W szczególnych przypadkach, zwłaszcza przy niepoddających się leczeniu za pomocą dostępnych leków powikłaniach hematologicznych, jak anemia hemolityczna czy małopłytkowość immunologiczna, konieczne może być podanie wlewu immunoglobulin. Procedura ta może być zastosowana w ramach hospitalizacji i nie będzie stanowiła przewlekłe stosowanego postępowania alternatywnego, mając charakter terapii ratunkowej i uprawniającej do wejścia do programu lekowego.

Tabela 29. Porównanie zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych oraz miejsca w wytycznych klinicznych anifrolumabu, belimumabu i rytuksymabu.

Substancja czynna	belimumab	rytuksymab	anifrolumab
Miejsce w wytycznych klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>EULAR 2019: u pacjentów z postacią umiarkowaną<sup>2</sup> z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (połączenie HCQ i GKS z lekami immunosupresyjnymi lub bez), zdefiniowaną jako resztkowa aktywność choroby uniemożliwiająca zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i/lub częste nawroty</li> <li>BSR 2018: postaci umiarkowanej opornych na leczenie oraz, na podstawie indywidualnej oceny, u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EULAR 2019: u chorych z postacią ciężką<sup>1</sup> w przypadku choroby zagrażającej narzodom, opornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych</li> <li>BSR 2018: u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji, na podstawie indywidualnej oceny</li> </ul>	lek zarejestrowany po opublikowaniu najnowszych wytycznych klinicznych

<sup>2</sup> zgodnie z algorytmem przedstawionym w publikacji *Fanouriakis 2019*.



Substancja czynna	belimumab	rytuksymab	anifrolumab
<b>Status rejestracyjny w terapii SLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z <u>aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o wysokim stopniu aktywności choroby</u> (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia (<i>ChPL Benlysta 2021</i>)</li> <li>w skojarzeniu z podstawowymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu dorosłych pacjentów z <u>aktywnym toczniowym zapaleniem nerek</u> (<i>ChPL Benlysta 2021</i>)</li> </ul>	brak rejestracji w SLE ( <i>ChPL Blitzima 2022, ChPL MabThera 2022, ChPL Riximyo 2021</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (<i>ChPL Saphnelo 2022</i>)</li> </ul>
<b>Status refundacyjny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak refundacji w ramach Obwieszczenia MZ</li> <li>refundacja RDTL w 2020 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak refundacji w ramach Obwieszczenia MZ</li> <li>refundacja RDTL w 2021 r.</li> </ul>	

Anifrolumab stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego, zatem komparatorem jest najlepsze **leczenie standardowe** (SoC, z ang. *standard of care*) +/- **placebo** celem zaślepienia leku biologicznego. Leczenie standardowe będzie zależne od stanu pacjenta i schorzeń współistniejących, wcześniejszego leczenia, rodzaju objawów i zajętych narządów i najczęściej będzie obejmować zastosowanie (w monoterapii lub skojarzeniach) glikokortykosteroidów, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryny, leków antymalarycznych lub inhibitorów kalcineuryny.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Wytyczne EULAR wskazują jako cele leczenia SLE (i) poprawę w długookresowych efektach klinicznych, w tym w przeżyciu, (ii) uzyskanie remisji całkowitej (brak aktywności klinicznej bez zastosowania OCS i immunosupresantów) lub jeżeli to niemożliwe, uzyskanie niskiej aktywności choroby we wszystkich narządach, utrzymane przy jak najniższej dawce OCS, (iii) zapobieganie narastaniu uszkodzeń i minimalizowanie działań niepożądanych leków, (iv) poprawę jakości życia oraz (v) zapobieganie zaostrzeniom choroby (Fanouriakis 2019). Ocena śmiertelności w autoimmunologicznych chorobach układowych jest utrudniona, ze względu na specyfikę tego schorzenia (przewlekły charakter) oraz wieloletni przebieg obejmujący okres całego życia. W raporcie założono ocenę śmiertelności z użyciem przeżycia całkowitego, jako standardowego wskaźnika określającego przeżycie, pod warunkiem dostępności danych.

Jednocześnie, z uwagi na heterogeniczność przebiegu choroby wynikającą ze zróżnicowanego podłoża genetycznego, a przede wszystkim rozwój choroby obejmujący dziesiątki lat, należy mieć na uwadze, że bezpośrednia ocena wpływu leczenia na śmiertelność może nie być możliwa do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych z randomizacją. W trakcie oceny produktu leczniczego MabThera w leczeniu SLE ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazywali, że następstwa SLE obok przedwczesnego zgonu, obejmują niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/przewlekły przebieg choroby oraz obniżenie jakości życia (AOTMiT 2019).

Wytyczne EMA z 2015 r. wskazują, że dopuszczalne punkty końcowe obejmują parametry pozwalające na ocenę zmniejszenia aktywności choroby lub osiągnięcia remisji choroby, zapobiegania zaostrzeniom lub wydłużeniu przerwy między zaostrzeniami (utrzymanie remisji) i zapobiegania długotrwałym uszkodzeniom narządowym (EMA 2015).

Ocena aktywności choroby może być przeprowadzona z zastosowaniem skali SLEDAI-2K (*the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*). Ocenie należy poddać **zmianę wyniku skali SLEDAI-2K** oraz **uzyskanie poprawy klinicznej wg SLEDAI-2K** (zmniejszenie o  $\geq 4$  punkty w podskalach oceniających aspekty kliniczne SLE), **uzyskanie niskiej aktywności choroby wg SLEDAI-2K** (zmniejszenie wyniku do poziomu  $\leq 2$  punktów) oraz **osiągnięcie remisji choroby wg SLEDAI-2K** (zmniejszenie wyniku skali SLEDAI-2K do zera). Innym powszechnie stosowanym narzędziem do oceny aktywności SLE jest **zmiana wyniku**

**wskaźnik BILAG** (*the British Isles Lupus Assessment Group 2004 index*). W przypadku chorych, u których dominuje postać skórna SLE konieczne jest również przeprowadzenie oceny w oparciu o narzędzia dedykowane do oceny i rejestrowania aktywności objawów skórnych np. **zmianę wskaźnika CLASI** (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*). Istotne jest również przeprowadzenie oceny **zmniejszenia liczby tkliwych oraz opuchniętych stawów** u chorych, u których dominującą postacią jest stan zapalny stawów oraz **stosunku białka do kreatyniny w moczu** u chorych z zajęciem nerek. W **ocenie aktywności choroby** w badaniach klinicznych zaleca się stosowanie zwalidowanych złożonych punktów końcowych tj. ocenę **odpowiedzi klinicznej BICLA** (*the BILAG-Based Composite Lupus Assessment*) i **odpowiedzi klinicznej SRI** (*the SLE responder index*) (EMA 2015). Odpowiedź BICLA wymaga co najmniej częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby. Odpowiedź SRI wymaga pełnego ustąpienia objawów w określonym obszarze, by zarejestrować zmianę, nie uwzględnia częściowej poprawy, poprawa natomiast nie jest konieczna we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby.

**Częstość zaostrzeń** (flares) powinna być odzwierciedlona w klinicznie znaczącym wzroście wyniku wg akceptowalnych miar aktywności choroby jak np. przykład wzrost wyniku SLEDAI-2K o  $\geq 4$  punkty, wzrost wyniku SELENA-SLEDAI o  $\geq 3$  punkty lub uzyskanie 1 nowej kategorii A lub 1 lub 2 nowych pozycji kategorii B w wyniku BILAG. Istotne jest również przeprowadzenie oceny **średniej rocznej częstości zaostrzeń** (EMA 2015) lub **odsetka pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem**. Możliwa jest również **ocena uszkodzeń narządowych** wywołanych SLE (EMA 2015) np. za pomocą **wskaźnika SDI** (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*).

Jako istotną miarę skuteczności klinicznej leczenia uzupełniającego (z ang. *add-on*) EMA wskazuje zmniejszenie zużycia glikokortykosteroidów (EMA 2015). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej korzystne jest **zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów (OCS)** do dawek mniejszych niż 7,5 mg/dobę. Biorąc pod uwagę liczne działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii szczególne znaczenie ma ocena możliwości uzyskania zmniejszonej aktywności choroby wraz z możliwością trwałego zmniejszenia dawek OCS.

**Jakość życia** stanowi niezależny od aktywności choroby, odrębny aspekt oceny skuteczności klinicznej terapii w SLE (EMA 2015). W ocenie można zastosować szereg narzędzi pozwalających na ocenę jakości życia zależnej od zdrowia: kwestionariusze ogólne – **SF-36** (*Short Form 36 v. 2*) i **EQ-5D-5L** (*EuroQoL 5 dimensions*) oraz dedykowane chorym na SLE – **LUPUS quality of life scale**; narzędzia oceny bólu – **skalę numeryczną oceny bólu** (*numeric rating scale; NRS*), zmęczenia – **kwestionariusz FACIT-F** (*Functional*

*Assessment of Chronic Illness Therapy-FATIGUE*). Istotne jest również przeprowadzenie oceny **utruty produktywności i zmian codziennej aktywności związanej z chorobą** – *WPAI-Lupus* (*Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Lupus*), gdyż liczne opracowania podkreślają znaczący wpływ SLE na te aspekty życia chorych.

Istotne jest przeprowadzenie **oceny bezpieczeństwa** terapii. Konieczne jest uwzględnienie parametrów takich jak: zgony, zgony z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na kategorie ciężkości i ich rodzaj oraz zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI). AESI powinny być raportowane ogółem oraz wyszczególniając zdarzenia rozpatrywane w ChPL i/lub związane z mechanizmem działania leku tj. zakażenia (ogółem, nieoportunistyczne, poważne zakażenia, zakażenia oportunistyczne), reakcje anafilaktyczne, nowotwory złośliwe, półpasiec, gruźlica (aktywna i utajona), grypa, zapalenie naczyń krwionośnych niezwiązane z SLE, istotne (*major*) zdarzenie sercowo-naczyniowe.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 30. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie całkowite/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wystąpienie ciężkich powikłań narządowych prowadzi do przedwczesnego zgonu. Zwiększone ryzyko zgonu jest związane także z działaniami niepożądanymi przewlekłej steroidoterapii i immunosupresji</li> <li>Trudny do oceny w badaniach klinicznych ze względu na wieloletni przebieg choroby, z zaostrzeniami i remisjami, oraz dostępne leczenie standardowe</li> </ul>
Ocena aktywności choroby, w tym ocena poszczególnych objawów narządowych za pomocą odpowiednich narzędzi i całościowa ocena odpowiedzi na leczenie, w tym możliwość zmniejszenia dawek OCS i zaostrzenia (flares)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności oraz do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – remisja całkowita lub częściowa prowadzi do kontroli choroby, możliwości uniknięcia powikłań i zmniejszenia dawek leczenia standardowego;</li> <li>związek z jakością życia – stwierdzenie zmniejszenia aktywności lub remisji oznacza poprawę objawów chorobowych i wpływa pozytywnie na jakość życia</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>SLE jest chorobą istotnie wpływającą na jakość życia chorych;</li> <li>umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia</li> </ul>
Bezpieczeństwo	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.</li> </ul>

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Saphnelo™ w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 31. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz</li> <li>– z aktywną chorobą definiowaną jako:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ [redacted] lub</li> <li>▪ [redacted]</li> <li>▪ [redacted]</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>oraz</li> <li>[redacted]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja niezgodna z kryteriami włączenia w zakresie rozpoznania, wieku i ciężkości choroby</li> <li>• mając na uwadze różne kryteria w protokołach badań odnośnie leczenia standardowego, a także dawek OCS, w zależności od ciężkości choroby i zajętych narządów umożliwiono włączanie badań z aktywnym TRU pomimo leczenia standardowego, następnie szczegółowo analizując rodzaj stosowanego leczenia standardowego i zależną od tego efektywność anifrolumabu</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anifrolumab (Saphnelo™) dożylnie (i.v.), w dawce 300 mg co 4 tygodnie [ANI] zgodnie z aktualną ChPL + SoC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anifrolumab stosowany niezgodnie z aktualną ChPL;</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najlepsze leczenie standardowe [SoC]/ placebo [PBO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ komparatory inne niż zdefiniowane</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie BICLA (<i>BILAG-Based Composite Lupus Assessment</i>); odpowiedź na leczenie SRI (<i>SLE responder index</i>); roczna częstość zaostrzeń TRU (<i>flares</i>); utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS; wystąpienie niskiej aktywności choroby (<i>LLDAS – Lupus Low Disease Activity State</i>); aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>); aktywność choroby w skali BILAG (<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>); rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (<i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>); liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów; ogólna ocena stanu zdrowia (PGA, ang. <i>Physician's Global Assessment</i>); odpowiedź nerkowa/białkomoc; jakość życia</li> <li>▪ bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki</li> <li>• parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>• badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Saphnelo™ w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Saphnelo™ w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Saphnelo™ w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Saphnelo™ jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Saphnelo™ w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na SLE.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Saphnelo™. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia SLE. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Klasyfikacja siły zaleceń i rekomendacji

#### 10.1.1 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)

Tabela 32. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR).

Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>		
	Jakość dowodów	Definicja
Poziom jakości dowodów	1a	przegląd systematyczny badań RCT, które wykazują zbieżne wyniki
	1b	pojedyncze badania RCT
	2a	przegląd systematyczny badań kohortowych, które wykazują zbieżne wyniki
	2b	pojedyncze badania kohortowe (lub RCT niskiej jakości)
	3a	przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, które wykazują zbieżne wyniki
	3b	pojedyncze badania kliniczno-kontrolne
	4	serie przypadków lub słabo kontrolowane badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne
	5	opinie ekspertów bez ogólnego konsensusu, oparte na zasadach fizjologii lub badaniach podstawowych
	Klasa zaleceń	Definicja
Klasy wiarygodności danych	A	badania klasy 1
	B	badania klasy 2 lub 3, albo ekstrapolowane wyniki badań klasy 1
	C	badania klasy 4, albo ekstrapolowane wyniki badań klasy 2 lub 3
	D	dowody klasy 5, niespójne lub niekonkluzywne wyniki badań z każdego poziomu

#### 10.1.2 British Society of Rheumatology (BSR)

Tabela 33. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych *British Society of Rheumatology* (BSR).

Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>British Society of Rheumatology</i>		
	Jakość dowodów	Definicja
Siła zaleceń	1++	metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
	1+	dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>British Society of Rheumatology</i>	
1-	metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych
2+	dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
2-	badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systemowego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
3	badania niesystematyczne – opisy przypadków klinicznych, serie przypadków klinicznych itp.
4	opinie ekspertów
Klasy wiarygodności danych	Definicja
Klasa zaleceń	
A	przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systemowy lub badanie RCT o jakości 1++, które bezpośrednio dotyczy badanej populacji lub liczne dowody z badań jakości 1+, które dotyczą bezpośrednio badanej populacji i prezentują zgodne wyniki
B	dowody z badań klasy 2++, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań klasy 1++ lub 1+
C	dowody z badań klasy 2+, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań klasy 2++
D	dowody klasy 3 i 4 lub ekstrapolowane dowody z badań klasy 2+

## 10.2 Kryteria kwalifikacyjne SLE wg ACR z 1997 r.

W 1997 r. eksperci ACR zmodyfikowali kryteria kwalifikacyjne SLE opracowane w 1982 r. przez tą samą organizację<sup>3</sup> (Smith 1999, Hochberg 1997).

Kryteria obejmują 11 domen (zarówno klinicznych, jak i immunologicznych), a do pewnego rozpoznania konieczne jest spełnienie  $\geq 4$  kryteriów (Smith 1999, Hochberg 1997).

Oszacowano, że kryteria te mają 85% czułość i 98% swoistość dla klasyfikowania pacjentów jako mających SLE (Magallares 2021).

Tabela 34. Kryteria kwalifikacyjne SLE wg ACR z 1997 r. (Smith 1999, Hochberg 1997).

Objaw	Definicja
rumień na twarzy	<ul style="list-style-type: none"> <li>stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach i grzbiecie nosa, nieprzekraczający bruzd nosowo-wargowych</li> </ul>
rumień krążkowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany rumieniowate, lekko wzniesione z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zacopowaniem mieszków; w starszych zmianach może się pojawić zanikowe bliznowacenie</li> </ul>
nadwrażliwość na światło słoneczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>osutka w wyniku nietypowej reakcji na światło słoneczne, stwierdzana przez lekarza lub zgłaszana przez chorego</li> </ul>
owrzodzenia w jamie ustnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>owrzodzenia w jamie ustnej lub gardle, zwykle niebolesne, stwierdzane przez lekarza</li> </ul>
zapalenie stawów bez nadżerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>zajęcie <math>\geq 2</math> stawów obwodowych, charakteryzujące się bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem</li> </ul>
zapalenie opłucnej lub osierdzia	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie opłucnej: ból opłucnowy w wywiadzie lub tarcie opłucnowe stwierdzone przez lekarza, lub wysięk w jamie opłucnej, lub</li> <li>zapalenie osierdzia: udokumentowane na podstawie zmian w EKG lub tarcia osierdziowego, lub obecności wysięku w jamie osierdzia</li> </ul>
zmiany w nerkach	<ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymujący się białkomocz <math>&gt;0,5</math> g/d lub <math>&gt;3+</math>, jeśli nie przeprowadzono oceny ilościowej, lub</li> <li>wąteczki w moczu – erytrocytowe, hemoglobinowe, ziarniste, nabłonkowe lub mieszane</li> </ul>

<sup>3</sup> w literaturze kryteria z 1982 r. oznaczane są jako opracowane przez *American Rheumatism Association* (ARA), które w latach późniejszych zmieniało nazwę na *American College of Rheumatology* (ACR).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

zmiany w układzie nerwowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• napady drgawek – bez innej przyczyny, takiej jak leki, zaburzenia metaboliczne (np. mocznica, kwasica ketonowa) lub elektrolitowe, lub</li> <li>• zaburzenia psychiczne – bez innej przyczyny, takiej jak leki, zaburzenia metaboliczne (np. mocznica, kwasica ketonowa) lub elektrolitowe</li> </ul>
zaburzenia hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą lub</li> <li>• leukopenia &lt;4000/<math>\mu</math>l stwierdzana <math>\geq 2</math>-krotnie lub</li> <li>• limfopenia &lt;1500/<math>\mu</math>l stwierdzana <math>\geq 2</math>-krotnie lub</li> <li>• małopłytkowość &lt;100 000/<math>\mu</math>l bez przyjmowania leków mogących ją spowodować</li> </ul>
zaburzenia immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała przeciwko DNA – nieprawidłowe miano przeciwciał reagujących z natywnym DNA lub</li> <li>• przeciwciała przeciwko Sm – obecność przeciwciał reagujących z antygenem jądrowym Sm, lub</li> <li>• obecność przeciwciał antyfosfolipidowych: przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG, lub antykoagulantu toczniowego wykrytego metodą standardową, lub fałszywie dodatniego wyniku testu VDRL utrzymującego się przez <math>\geq 6</math> miesięcy, potwierdzonego testem immobilizacji krętków</li> </ul>
obecność przeciwciał przeciwjądrowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej lub inną odpowiednią metodą w dowolnym czasie, gdy chory nie przyjmował leków mogących wywołać ich wytwarzanie</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

### 10.3 Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r.

W 2004 r. eksperci *International Society of Nephrology* (ISN) i *Renal Pathology Society* (RPS) ustalili obowiązującą obecnie klasyfikację nefropatii toczniowej. Jest ona modyfikacją klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1982 roku, ale podano w niej szerszy zakres możliwych do występowania zmian morfologicznych w nerkach (*Butko-Piontecka 2012, Weening 2004*).

Szczegółowo klasyfikację tą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r. (*Jakuszko 2014, Butko-Piontecka 2012, Weening 2004*).

Klasa	Charakterystyka
Klasa I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne zmiany mezangialne;</li> <li>• prawidłowe kłębuszki w LM;</li> <li>• mezangialne depozyty immunoglobulin w IF;</li> </ul>
Klasa II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany mezangialne proliferacyjne: rozplem komórek mezangium różnego stopnia, przerost macierzy mezangium w LM, złogi immunoglobulin w mezangium, podśródbłonkowe lub podnabłonkowe depozyty obecne w IF lub EM, lecz bez w LM;</li> </ul>
Klasa III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany ogniskowe: aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentalne lub globalne wewnątrz- lub zewnątrzwołścińcowe KZN, zajmujące &lt; 50% kłębuszków; typowe złogi podśródbłonkowe ogniskowo, z/bez zmian w mezangium;</li> <li>• III (A): zmiany aktywne: ogniskowe proliferacyjne;</li> <li>• III (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe: ogniskowe proliferacyjne i stwardnieniowe;</li> </ul>
Klasa IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany aktywne lub nieaktywne, rozlane, segmentalne, globalne, wewnątrz- lub zewnątrzwołścińcowe KZN, zajmujące &gt; 50% kłębuszków; rozlane podśródbłonkowe złogi immunoglobulin, z/bez zmian w mezangium, segmentalne lub globalne (IV-S lub IV-G);</li> <li>• IV-S (A): zmiany aktywne (rozlane segmentalne proliferacyjne LN);</li> <li>• IV-G (A): zmiany aktywne (rozlane globalne proliferacyjne LN);</li> <li>• IV-S (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane segmentalne proliferacyjne i stwardniające LN);</li> <li>• IV-G (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane globalne proliferacyjne i stwardniające LN);</li> <li>• IV-S (C): przewlekłe nieaktywne zmiany (rozlane segmentalne stwardniające LN);</li> <li>• IV-G (C): przewlekłe zmiany nieaktywne (rozlane globalne stwardniające LN);</li> </ul>
Klasa V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• błoniaste KZN: globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunoglobulin lub o podobnej morfologii zmiany w LM, IF i EM, z/bez zmianami w mezangium;</li> <li>• zmiany klasy V mogą występować w kombinacjach z III i IV;</li> <li>• mogą występować zmiany zaawansowane, takie jak stwardnienie kłębuszków;</li> </ul>
Klasa VI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowane zmiany sklerotyczne w kłębuszkach;</li> <li>• ponad 90% kłębuszków globalnie stwardniałych, bez cech aktywności.</li> </ul>

LM— mikroskop świetlny (z ang. *light microscopy*); IF— mikroskop immunofluorescencyjny (z ang. *immunofluorescent microscope*); EM— mikroskop elektronowy (z ang. *electron microscope*); KZN — kłębuszkowe zapalenie nerek; LN— nefropatia toczniowa (z ang. *lupus nephritis*).

## 10.4 Kliniczne skale pomiaru aktywności choroby

Dokładna ocena aktywności choroby ma kluczowe znaczenie dla oszacowania rokowania pacjentów i ryzyka zaostrzeń, uszkodzenia narządów i śmiertelności, a także zapewnienia odpowiedniego leczenia. W przypadku toczenia rumieniowatego układowego (SLE) stworzenie wskaźnika aktywności choroby jest trudne, ze względu na dużą liczbę narządów, które mogą być objęte procesem chorobowym, oraz różnorodność zmian, jakie mogą w nich wystąpić. Opracowano kilka zatwierdzonych instrumentów do oceny aktywności choroby. Aktualnie nie istnieje wskaźnik będący złotym standardem do pomiaru aktywności choroby u pacjentów dotkniętych SLE. Wynika to głównie ze znacznej heterogeniczności związanej z chorobą – nie ma jednego narzędzia, które byłoby w stanie uchwycić szerokie spektrum obrazu klinicznego SLE. Z tego względu powstało kilka różnych wskaźników (BILAG, SLEDAI, SIS, SLAM, LAI i inne). Ich zastosowanie w codziennej praktyce może być ograniczone ze względu na ich wykonalność, prostotę i czasochłonność. Aktualnie zalecanymi i powszechnie stosowanymi są: wskaźnik SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) i wskaźnik BILAG-2004 (*British Isles Lupus Assessment Group*) (Ohmura 2021, Gordon 2018, Mikdashi 2015, Ceccarelli 2015, Sokalska-Jurkiewicz 2008).

### 10.4.1 SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*)

Wskaźnik SLEDAI-2K (*the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) jest jednym z najpopularniejszych wskaźników służących do oceny aktywności SLE. SLEDAI został opracowany w 1985 roku na konferencji naukowej w Toronto. Składa się z 24 zmiennych odpowiadających dziewięciu narządom (włączając wybrane testy immunologiczne). Poszczególnym zmiennym na podstawie wyników analizy statystycznej przyporządkowano punkty decydujące o ich wadze. Podliczenie punktów daje ostateczny wynik SLEDAI. Pierwotna wersja SLEDAI skupiała się na nowych lub nawracających objawach schorzenia, natomiast jej czułość na zmiany aktywności choroby czyli nasilenia objawów była mniejsza. W związku z tym, jak w przypadku BILAG, podejmowano próby modyfikacji wskaźnika (np. SLEDAI-2000) (Gordon 2018, Mikdashi 2015, Sokalska-Jurkiewicz 2008).

Zmodyfikowanymi wersjami oryginalnego wskaźnika SLEDAI (Tabela 36, Bombardier 1992) są SLEDAI-2K (Gladman 2002) i SELENA-SLEDAI, szczególnie dedykowana do oceny aktywności choroby u kobiet w wieku pomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą oraz u kobiet przed menopauzą, stosujących doustne środki antykoncepcyjne (Petri 2005). Aktualnie w wielu badaniach klinicznych



wykorzystuje się SLEDAI-2K i SELENA-SLEDAI. Wszystkie trzy reprezentatywne wskaźniki SLEDAI mają taką samą wagę dla poszczególnych elementów i uszkodzeń narządów, ale mają różne definicje dla każdej pozycji. Ich porównanie prezentuje Tabela 37. W każdym przypadku ocenę przeprowadzano na podstawie objawów i wyników z ostatnich 10 dni (lub 30 dni, oba systemy oceny korelują ze sobą). Główne różnice występują dla białkomoczu i wysypki skórnej/zapalenia jamy ustnej/wypadania włosów. Białkomocz jest stwierdzany, gdy wynosi  $\geq 0,5$   $\mu\text{g}/\text{dzień}$  w dowolnym wskaźniku, ale oryginalne SLEDAI i SELENA-SLEDAI mogą oceniać białkomocz o nowym początku nawet wtedy, gdy wynosi mniej niż  $0,5$   $\mu\text{g}/\text{dzień}$ . Ponadto wysypka skórna, zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie błony śluzowej) i wypadanie włosów powinny być punktowane tylko wtedy, gdy są nowe lub nawrotowe w oryginalnym SLEDAI, ale w pozostałych dwóch są oceniane nawet wtedy, gdy nie są nowe lub nawrotowe (utrzymujące się objawy) (Ohmura 2021).

SLEDAI-2K został opracowany jako modyfikacja SLEDAI w celu włączenia oceny utrzymującej się, aktywnej choroby do tych punktów, które wcześniej uwzględniały jedynie nowe lub nawracające zdarzenia (w SLEDAI i SELENA-SLEDAI). W szczególności SLEDAI-2K umożliwia ocenę utrzymującej się, aktywnej choroby – zmian w postaci łysienia, owrzodzeń błony śluzowej, wysypki i proteinurii (Ceccarelli 2015, Gladman 2002, Bombardier 1992). SLEDAI-2K został zwalidowany względem oryginalnego SLEDAI jako predyktor śmiertelności (*predictor for mortality*) i jako miara globalnej aktywności choroby w warunkach klinicznych. Stwierdzono również, że SLEDAI-2K jest równoważny SLEDAI w opisywaniu zmian aktywności choroby w trakcie kolejnych pojedynczych wizyt (Gladman 2002).

Tabela 36. Kwestionariusz wskaźnika SLEDAI (MD+ CALC 2022, QxMD 2022).

Lp	Objaw	Więcej informacji	Nie	Tak
1.	drgawki	niedawny początek; z wyjątkiem przyczyn metabolicznych, zakaźnych, polekowych	0	+8
2.	psychoza	Zaburzenia normalnego funkcjonowania z powodu poważnych zaburzeń w postrzeganiu rzeczywistości. Obejmują halucynacje, brak spójności, wyraźne luźne skojarzenia, zubożałą treść, wyraźne nielogiczne myślenie, dziwaczne, zdezorganizowane lub katatoniczne zachowanie; z wyjątkiem przyczyn mocznicowych lub polekowych	0	+8
3.	organiczny zespół mózgowy	Zaburzenia funkcji umysłowych z upośledzoną orientacją, pamięcią lub inną funkcją intelektualną z szybkim początkiem i zmiennymi cechami klinicznymi, niezdolność do skupienia uwagi na środowisku oraz $\geq 2$ z następujących: zaburzenia percepcyjne, niespójna mowa, bezsensowność lub sensowność w ciągu dnia, zwiększona lub zmniejszona aktywność psychomotoryczna; z wyjątkiem przyczyn metabolicznych, zakaźnych, polekowych	0	+8
4.	zaburzenia widzenia	Zmiany siatkówkowe SLE. Obejmują ciała cytoidalne, krwotoki siatkówkowe, wysięk surowiczy lub krwotoki do naczyńówki lub zapalenie nerwu wzrokowego; z wyjątkiem przyczyn nadciśnienia, zakaźnych lub polekowych	0	+8
5.	zajęcie nerwów czaszkowych	nowe zdarzenie neuropatii czuciowej lub ruchowej obejmującej nerwy czaszkowe	0	+8

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Lp	Objaw	Więcej informacji	Nie	Tak
6.	ból głowy	silny, uporczywy ból głowy; może być migrenowy, ale nie może reagować na analgetyki nieopiodowe i opiodowe	0	+8
7.	incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA)	nowe zdarzenie CVA; z wyjątkiem miażdżycy.	0	+8
8.	zapalenie naczyń	Owrzodzenie, gangrena, delikatne guzki palców, zawał okołopaznokciowy, krwotoki odłamkowe lub biopsja/angiogram potwierdzający zapalenie naczyń	0	+8
9.	zapalenie stawów	≥2 stawy z bólem i oznakami stanu zapalnego (tkliwość, obrzęk lub wysięk)	0	+4
10.	zapalenie mięśni	Ból/osłabienie mięśni proksymalnych, związane z podwyższonym poziomem kreatyniny	0	+4
11.	wałeczki w osadzie moczu ( <i>urinary casts</i> )	wałeczki hemoglobinowe lub cylindryczne agregaty z czerwonych krwinek	0	+4
12.	krwimocz	>5 czerwone krwinki/pole o dużej mocy; z wyjątkiem kamieni, zakażenia lub innej przyczyny	0	+4
13.	ropomocz (leukocyturia)	>5 białe krwinki/pole o dużej mocy; z wyjątkiem zakażenia	0	+4
14.	białkomocz	>0,5 g/24 h	0	+4
15.	wysypka	Wysypka typu zapalnego	0	+2
16.	owrzodzenia błony śluzowej	Owrzodzenie jamy ustnej lub nosa	0	+2
17.	zapalenie opłucnej	Ból opłucnowy w klatce piersiowej z tarcieniem lub wysiękiem opłucnowym lub zgrubieniem opłucnej	0	+2
18.	zapalenie osierdzia	Ból osierdziowy z co najmniej jednym z następujących: tarcie osierdziowe, wysięk, potwierdzone w EKG lub echo	0	+2
19.	niska aktywność dopełniacza ( <i>low complement</i> )	spadek CH50, C3 lub C4 poniżej dolnej granicy normy dla laboratorium	0	+2
20.	zwiększenie ilości anty-nDNA ( <i>increased DNA binding</i> )	wartości w teście Farr powyżej normalnego zakresu	0	+2
21.	gorączka	>38°C (>100,4 °F); z wyjątkiem przyczyny zakaźnej	0	+1
22.	trombocytopenia	płytki krwi <100000 ×10 <sup>9</sup> /l, z wyjątkiem trombocytopenii polekowej	0	+1
23.	leukopenia	WBC <3000 ×10 <sup>9</sup> /l, z wyjątkiem leukopenii polekowej	0	+1
24.	wypadanie włosów	Nieprawidłowa, niejednolita lub rozproszona utrata włosów	0	+2

### Interpretacja wyniku SLEDAI

Po ocenie każdej pozycji, punktacja jest obliczana poprzez dodanie punktów przyznanych każdej pozycji na podstawie indywidualnych wag. Całkowity wynik stanowi sumę wszystkich elementów. Ostateczny wynik mieści się w zakresie od 0 do 105. Im wyższy wynik, tym większy jest stopień aktywności choroby.

### Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wynik  $\geq 6$  oznacza aktywną chorobę wymagającą leczenia (duża aktywność choroby). Jednak wyniki powyżej 20 są bardzo rzadkie. Zmiany wyniku o 6 (poprawa) i o 8 (pogorszenie) są uważane za klinicznie istotne. Niska aktywność choroby lub remisja – wartość SLEDAI-2K  $< 3$ . Punktacja jest głównie wykorzystywana w badaniach, zwykle w celu określenia zmian w aktywności choroby w wyniku nowej terapii (Gladman 2002, Bombardier 1992).

Tabela 37. Porównanie trzech różnych wskaźników SKLEDAI (Ohmura 2021).

Parametr	SLEDAI	SELENA-SLEDAI	SLEDAI-2K
Drgawki		dodano wykluczenie z powodu nieodwracalnej zmiany w OUN	
zaburzenia widzenia		w tym zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki	
Zajęcie nerwów czaszkowych		zawroty głowy spowodowane toczniem	
Incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA)		dodano wykluczenie z powodu nadciśnienia	
Zapalenie stawów	>2 stawy	>2 stawy	$\geq 2$ stawy
Białkomocz	>0,5 g/24 h; nowe zdarzenie lub niedawne zwiększenie >0,5 g/24 h	nowe zdarzenie lub niedawne zwiększenie >0,5 g/24 h	>0,5 g/24 h
Wysypka, wypadanie włosów, owrzodzenia błony śluzowej	Tylko nowe objawy lub nawrót	Uwzględnione trwające objawy	Uwzględnione trwające objawy
Zapalenie opłucnej i osierdzia	Subiektywne ORAZ obiektywne ustalenia	Subiektywne LUB obiektywne ustalenia	Subiektywne ORAZ obiektywne ustalenia

Największą zaletą SLEDAI jest łatwość oceny, co umożliwi jej zastosowanie w praktyce klinicznej. Kolejną zaletą SLEDAI jest możliwość wykorzystania go do badań retrospektywnych. Natomiast wadą jest to, że oceniana jest tylko obecność każdego elementu/parametru, a nie można ocenić nasilenia (*severity*) każdego elementu (np. różne miano płytek krwi, 1000/ $\mu$ l i 90000/ $\mu$ l, uzyskuje 1 punkt wg SLEDAI). Po drugie, objawy neurologiczne i psychiatryczne są nieco zawyżone, a neuropsychiatryczny objaw jest wysoko oceniany. Z drugiej strony, objawy, takie jak toczniowy ból głowy, który często jest trudny do odróżnienia od normalnego bólu głowy, są oceniane jako 8 punktów. Ropomocz i krwiomocz (po 4 punkty) należy dokładnie ocenić, w przeciwnym razie wynik aktywności wzrośnie, prowadząc do niestabilnej oceny aktywności. Zapalenie stawów i zapalenie mięśni otrzymują po 4 punkty, podczas gdy małopłytkowość i zapalenie błony surowiczej tylko 1 i 2 punkty, co z klinicznego punktu widzenia nie wydaje się prawidłowe. Istnieje również problem polegający na tym, że nawet w przypadku wystąpienia ciężkich stanów, takich jak niedokrwistość hemolityczna, tocznien jelitowy, poprzeczne zapalenie rdzenia

kręgowego, krwotok pęcherzykowy i nadciśnienie płucne, są one oceniane jako nieaktywne, ponieważ nie ma dla nich oceny w kwestionariuszu (*Ohmura 2021*).

Inna wersja SLEDAI została zaproponowana w badaniu *the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment* – SELENA-SLEDAI. We wskaźniku SELENA-SLEDAI wprowadzono definicję zaostrzenia SLE, na podstawie leczenia wymaganego do uzyskania kontroli nawrotu. Zaostrzenie (*flare*) SLE przy użyciu wskaźnika SELENA-SLEDAI jest precyzyjnie zdefiniowane. Ciężkie zaostrzenie definiuje się jako spełnienie jednego z następujących 6 elementów:

1. Zmiana wyniku SELENA-SLEDAI do > 12;
2. Rozwój lub pogorszenie następujących stanów: OUN, zapalenie naczyń, zapalenie nerek, zapalenie mięśni, Plt < 60 000/ $\mu$ l lub niedokrwistość hemolityczna (Hb < 7g/dl lub spadek Hb > 3g/dl), wymagające podwojenia 124nvestigati (PSL), wzrost PSL do > 0,5 mg/kg/dobę lub hospitalizacja;
3. Wzrost PSL do > 0,5 mg/kg/dzień;
4. Nowe podanie cyklofosfamid, azatiopryny albo metotreksatu w związku z aktywnością SLE;
5. Hospitalizacja z powodu aktywności SLE; lub
6. Wzrost wyniku w ogólnej ocenie lekarza (PGA) do > 2,5. Definicja łagodnego lub umiarkowanego zaostrzenia jest zdefiniowana oddzielnie (*Ohmura 2021, Ceccarelli 2015, Petri 2005*).

#### 10.4.2 Wskaźnik BILAG-2004 (*British Isles Lupus Assessment Group*)

Drugim z najpopularniejszych wskaźników oceny aktywności SLE jest ***British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 index***. Wskaźnik BILAG stworzony został w 1984 roku przez grupę brytyjskich reumatologów w odpowiedzi na kliniczną potrzebę właściwego doboru terapii, dostosowanej do poziomu aktywności choroby. Miał umożliwić odrębne określanie aktywności choroby w poszczególnych narządach i nadawać się do stosowania w długoterminowych badaniach prospektywnych. Wskaźnik BILAG pozwala na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie trwania (*Ohmura 2021, Sokalska-Jurkiewicz 2008*).

Wskaźnik BILAG składa się z 86 elementów, z których każdy posiada stopnie odpowiadające zmianie nasilenia w czasie. Wynik wskaźnika BILAG ma postać 8 liczb, z których każda dotyczy jednego elementu: skórno-mięśniowego, nerwowego, sercowo-oddechowego, naczyniowego, nerkowego, hematologicznego i całościowego (ogólnego). Każdy element (kategoria) może zostać oceniony w 5-stopniowej skali, pokazującej stan aktywności procesu patologicznego w podlegających mu narządach: A – bardzo

aktywna, B – umiarkowana, C – łagodne działanie, D – stabilna oraz E – nie występuje. Osobne ocenianie tych kategorii jest cechą wyróżniającą BILAG spośród wskaźników aktywności SLE. Zazwyczaj nie oblicza się całkowitego wyniku, jednak może być przekształcony na skalę aktywności choroby poprzez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A = 9, B = 3, C = 1, D = 0, E = 0; łączna suma daje wynik 72 (*Ohmura 2021, Sokalska-Jurkiewicz 2008, Hay 1993*).

Od momentu stworzenia wskaźnik BILAG przechodził modyfikacje (np. BILAG-20004) i podlegał weryfikacjom w licznych badaniach naukowych (*Sokalska-Jurkiewicz 2008*). Klasyczny wskaźnik BILAG (*Hay 1993*) był kilkakrotnie rewidowany, a obecnie stosowany jest BILAG-2004, który również został zrewidowany w 2009 roku (*Yee 2009*). W ulepszonym wskaźniku BILAG-2004 (Tabela 38) znajduje się łącznie 97 pozycji w 9 domenach, tj. ogólnoustrojowej, śluzówkowo-skórnej, neuropsychiatrycznej, mięśniowo-szkieletowej, sercowo-oddechowej, żołądkowo-jelitowej, okulistycznej, nerkowej i hematologicznej. Dla każdej z 97 pozycji ocenia się aktywność z ostatnich 4 tygodni w porównaniu z poprzednimi 4 tygodniami, przyporządkowuje się punktację: 0 (brak), 1 (poprawa), 2 (takie same), 3 (gorsze) lub 4 (nowe), i za pomocą algorytmu oceny w każdej z 9 domen określa się stopień ciężkości: A (ciężka), B (umiarkowana), C (łagodna), D (brak aktywności) lub E (nie występuje) dla każdego narządu (domeny). Ten algorytm jest skomplikowany i wymaga użycia komputera, co sprawia, że nie nadaje się do praktycznego zastosowania klinicznego. 5-poziomowa ocena każdej pozycji jest ustalana na podstawie tego, czy lekarz chce wzmocnić leczenie, biorąc pod uwagę zmianę objawów między ostatnią a bieżącą wizytą. Ocena aktywności choroby odbywa się w oparciu o to jak lekarz leczyłby poszczególne objawy (zasada zamiaru leczenia), na przykład narządy/elementy z aktywną chorobą są oceniane zgodnie z dawką leków immunosupresyjnych czy kortykosteroidów potrzebną do leczenia choroby (dawki wysokie vs niższe) lub czy wystarczy leczenie objawowe. Dlatego BILAG nie zawsze ocenia aktywność tocznia podczas bieżącej wizyty. Różnice między klasycznym BILAG i BILAG 2004 podsumowuje Tabela 39. Ogólnie, wskaźnik BILAG-2004 bardziej czule odzwierciedla zmiany aktywności choroby i raportuje mniej fałszywie dodatnich aktywności choroby niż klasyczny wskaźnik BILAG. Starsze badania kliniczne wykorzystywały klasyczny BILAG jako punkt końcowy, natomiast nowsze badania kliniczne wykorzystywały BILAG-2004, co mogło w pewnym stopniu wpłynąć na wynik. Dlatego należy zwracać uwagę na rodzaj wskaźnika BILAG użytego w badaniach klinicznych (*Ohmura 2021*).

Tabela 38. Kwestionariusz wskaźnika BILAG-2004 (*Yee 2009, Petri 1999*).

	Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
1.	Ogólnoustrojowe	Gorączka: udokumentowana > 37,5°C	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
	Utrata masy ciała -- niekontrolowana >5%	
	Powiększenie węzłów chłonnych/ powiększenie śledziony	
	Anoreksja	
	Wykwity skórne – ciężkie	
	Wykwity skórne – łagodne	
	Obrzęk naczynioruchowy – ciężki	
	Obrzęk naczynioruchowy – łagodny	
	Owrzodzenie jamy ustnej – ciężkie	
	Owrzodzenie jamy ustnej – łagodne	
2.	Skórno-śluzowe	
	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej/postać pęcherzowa tocznia rumieniowatego układowego – ciężkie	
	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej/postać pęcherzowa tocznia rumieniowatego układowego – łagodne	
	Zapalenie naczyń skórnych/zakrzepica	
	Guzowate zapalenie naczyń	
	Łysienie – ciężkie	
	Łysienie – łagodne	
	Rumień okołopaznokciowy/odmrożenie	
	Wylewy krwawe	
	Jałowe zapalenie opon mózgowych	
	Zapalenie naczyń mózgowych	
	Zespół demielinizacyjny	
	Mielopatia	
	Ostry zespół splątaniowy	
	Psychoza	
	Ostra zapalna demielinizacyjna	
	Polineuropatia	
3.	Neuropsychiatryczne	
	Mononeuropatia ( <i>single/multiplex</i> )	
	Neuropatia nerwu czaszkowego	
	Uszkodzenie splotu	
	Polineuropatia	
	Napady drgawkowe	
	Stan padaczkowy	
	Zaburzenia funkcji poznawczych	
	Zaburzenia czynności ruchowych	
	Zaburzenia czynnościowe układu	

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
	autonomicznego	
	Ataksja mózdkowa ( <i>isolated</i> )	
	Bóle głowy – ciężki, nieustający	
	Bóle głowy z powodu nadciśnienia	
	Zapalenie mięśni – ciężkie	
	Zapalenie mięśni – łagodne	
4. Mięśniowo-szkieletowe	Zapalenie stawów (ciężkie)	
	Zapalenie stawów (umiarkowane)/zapalenie ścięgna/zapalenie pochewki ścięgna	
	Zapalenie stawów (łagodne)/artralgia/ból mięśni	
	Zapalenie mięśnia sercowego – łagodne	
	Zapalenie mięśnia sercowego/zapalenie wsierdza + niewydolność serca	
	Nowa dysfunkcja zastawek	
	Arytmia	
	Zapalenie opłucnej/zapalenie wsierdza	
5. Sercowo-oddechowe	Tamponada serca	
	Wysięk opłucnowy z dusznościami	
	Krwotok płucny/zapalenie naczyń krwionośnych	
	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc	
	Zespół kurczącego się płuca	
	Zapalenie aorty	
	Zapalenie tętnic wieńcowych	
	Toczniove zapalenie otrzewnej ( <i>Lupus peritonitis</i> )	
	Wodobrzusze	
	Toczniove zapalenie jelit/zapalenie okrężnicy ( <i>Lupus enteritis/colitis</i> )	
6. Żołądkowo-jelitowe	Nieprawidłowe wchłanianie	
	Enteropatia z utratą białka	
	Rzekoma niedrożność jelit	
	Toczniove zapalenie wątroby ( <i>Lupus hepatitis</i> )	
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	
	Zapalenie oczodołów/zapalenie mięśni/ wytrzeszcz oczu	
	Zapalenie rogówki – ciężkie	
7. Oczne	Zapalenie rogówki – łagodne	
	Zapalenie tęczówki	
	Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie naczyń siatkówki – ciężkie	

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
	Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie naczyń siatkówki– łagodne	
	Zapalenie nadtwardówki	
	Zapalenie odcinka twardówki – ciężkie	
	Zapalenie odcinka twardówki – łagodne	
	Choroba zarostowa naczyń siatkówki/naczyniówki	
	Pojedyncze ogniska typu kłębków waty (ciała cytoidalne) (ang. <i>Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)</i> )	
	Zapalenie nerwu wzrokowego	
	Niedokrwienna przednia neuropatia nerwu ocznego	
	Ciśnienie skurczowe krwi (mm Hg)	Ocena []
	Ciśnienie rozkurczowe krwi (mm Hg)	Ocena []
	Nadciśnienie tętnicze	Tak/Nie
	Bagnet analizy chemicznej moczu (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3)	[]
8.	Nerkowe	
	Wydalenie albumin w moczu mg/mmol	[]
	Wydalenie białka z moczem mg/mmol	[]
	Wydalenie białka z moczem 24 h (g) ocena	[]
	Zespół nerczycowy	Tak/Nie
	Poziom kreatyniny (osocze/surowica) $\mu\text{mol/l}$	[]
	GFR ( <i>calculated</i> ) ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	[]
	Aktywny osad moczu	Tak/Nie
	Hemoglobina (g/dl) ocena	Ocena []
	Liczba białych krwinek ( $\times 10^9/l$ ) ocena	Ocena []
	Liczba neutrofilii ( $\times 10^9/l$ ) ocena	Ocena []
	Liczba limfocytów ( $\times 10^9/l$ ) ocena	Ocena []
	Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ ) ocena	Ocena []
9.	Hematologiczne	
	TTP	
	Udokumentowana aktywna hemoliza	Tak/Nie
	Odczyn antyglobulinowy Coombsa ( <i>isolated</i> )	Tak/Nie

Punktacja: BR – Brak; 1 – Wzrost; 2 – Taki sam; 3 – Pogorszenie; 4 – Nowe; Tak/Nie lub ocena.

Tabela 39. Główne różnice pomiędzy klasycznym wskaźnikiem BILAG i zmodyfikowanym wskaźnikiem BILAG-2004 (*Ohmura 2021*).

Domena	Różnica
1.	Ogółem, domena zapalenia naczyń została usunięta (przeniesiona do innych domen) i dodano domeny żołądkowo-jelitowe i oczne



Domena	Różnica
2.	W klasycznym wskaźniku BILAG kiedy cechy składające się na wynik A uległy poprawie wpływały na wynik C, a we wskaźniku BILAG-2004 wpływają na wynik B
Ogólnoustrojowe	Zmęczenie/złe samopoczucie/osłabienie zostały usunięte w BILAG-2004
Skórno-śluzowe	Opuchnięte palce, sklerodaktylia, kalcynozy i teleangiektazje zostały usunięte w BILAG-2004.
Neuropsychiatryczne	Udar, organiczne choroby depresyjne i epizodyczne migrenowe bóle głowy zostały usunięte w BILAG-2004
Mięśniowo-szkieletowe	Każde zapalenie mięśni zostało zaklasyfikowane do kategorii A w klasycznym wskaźniku BILAG, ale w BILAG-2004 tylko ciężkie zapalenie mięśni zostało zaklasyfikowane do kategorii A, a łagodne zapalenie mięśni do kategorii B
Sercowo-oddechowe	Usunięto objawy, takie jak ból opłucno-osierdziowy, duszność lub łagodny lub nawracający ból w klatce piersiowej Niewydolność serca lub objawowy wysięk plus 2 inne kryteria lub 4 kryteria były konieczne dla kategorii A w klasycznym indeksie BILAG, a w BILAG-2004 tylko 1 kryterium było wystarczające dla kryteriów kategorii A
Żółdkowo-jelitowe	Zapalenie otrzewnej, zapalenie jelit, enteropatia z utratą białka, rzekoma niedrożność jelit, zapalenie wątroby, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i ostre zapalenie trzustki zostały nowo włączone do BILAG-2004
Oczne	Zapalenie oczodołu, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i zapalenie twardówki zostały nowo włączone w BILAG-2004
Nerkowe	Bez większych zmian
Hematologiczne	W BILAG-2004 usunięto hematologiczny krążący antykoagulant i dodano TTP Kryteria w kategorii B zostały zmienione w następujący sposób: WBC <2500 i ≥1000-1900, hemoglobina <11 i ≥8-8,9, PLT <150 i ≥25-49

### 10.4.3 Porównanie wskaźnika SLEDAI-2K i BILAG-2004

Wskaźnik SLEDAI-2K ocenia aktywność choroby na podstawie obecności lub braku 24 objawów/elementów, natomiast wskaźnik BILAG-2004 jest bardziej skomplikowany i ocenia aktywność choroby w 97 elementach w oparciu o to, jak lekarz leczyłby dany objaw (zasada zamiaru leczenia). Poniższa tabela podsumowuje obydwie wskaźniki – ich podobieństwa i różnice. Zarówno wyniki SLEDAI-2K, jak i BILAG-2004 korelują z uszkodzeniem narządów i ryzykiem zgonu – wyższe wyniki są istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia narządów i ryzykiem zgonu. Przede wszystkim wskaźnik BILAG różni się od SLEDAI tym, że może ocenić aktywność każdego narządu, podczas gdy SLEDAI wyraża ogólną aktywność choroby przez całkowity wynik (*Ohmura 2021, Ceccarelli 2015*).

Tabela 40. Porównanie wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 (Gordon 2018, Mikdashi 2015, Keeling 2018, Ceccarelli 2015, Isenberg 2005).

	SLEDAI-2K	BILAG-2004
Ogólny opis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena 24 ważonych deskryptorów choroby (16 klinicznych, 8 laboratoryjnych), w 9 układach narządów</li> <li>▪ Obecność objawu jest rejestrowana, jeśli jest obecna w ciągu ostatnich 10 lub 30 dni (30-dniowy okres)</li> <li>▪ Suma odpowiada aktywności choroby</li> <li>▪ <math>\geq 4</math> punktowa zmiana wyniku jest uważana za klinicznie istotną</li> <li>▪ Obecność objawów w różnych układach narządów nie są ważne jednakowo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocenia aktywność choroby w 9 systemach, obejmujących 97 pozycji, na podstawie intencji leczenia</li> <li>▪ Każdemu narządowi przypisywana jest ocena od A do E w zależności od aktywności choroby A: najbardziej aktywna choroba, wymagająca leków immunosupresyjnych i/lub prednizolon <math>&gt;20</math> mg/dobę lub wysokich dawek leków przeciwzkrzepowych; B: aktywność umiarkowana, leki immunosupresyjne o niższej dawce (np. <math>&lt;20</math> mg prednizolon) i/lub inne specyficzne leki; C: łagodna, stabilna choroba, wymagająca jedynie leczenia objawowego; D: wcześniejsza aktywność, obecnie nieaktywne; E: brak wcześniejszej aktywności</li> <li>▪ Ocenia aktywność choroby w ciągu poprzednich 30 dni: 0 = brak 1 = poprawa 2 = to samo 3 = gorzej 4 = nowy</li> <li>▪ Wszystkim objawom w różnych układach narządów przypisuje się równą wagę</li> </ul>
Zalety	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niezawodny, obowiązujący, wrażliwy i reagujący na zmiany w czasie</li> <li>▪ Praktyczny (najczęściej stosowany do celów klinicznych i badawczych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duża liczba elementów, co czyni go najbardziej wszechstronnym narzędziem</li> <li>▪ Uwzględnia aktywność i nasilenie choroby</li> <li>▪ Ocenia poprawę/pogorszenie choroby</li> <li>▪ Wykazuje aktywność w poszczególnych narządach/układach</li> </ul>
Wady	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie rejestruje poprawy lub pogorszenia się wskaźników choroby – tylko obecność/brak elementu</li> <li>▪ Nie umożliwia oceny nasilenia/ciężkości objawów w obrębie układu narządów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formalne szkolenie jest niezbędne dla optymalnej oceny</li> </ul>
Korelacja z punktami końcowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poważne ryzyko uszkodzenia związane z wyższym wynikiem SLEDAI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wynik BILAG może przewidywać ryzyko uszkodzenia narządów i śmiertelności podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji</li> </ul>

#### 10.4.4 Ocena stopnia ciężkości choroby z wykorzystaniem wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004

Poziom aktywności choroby jest również używany do określenia ciężkości SLE z określonymi kryteriami (zdefiniowanymi przez wyniki SLEDAI-2K lub BILAG) stosowanymi do zdefiniowania łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej choroby (przedstawiono w poniższej tabeli). Przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

SLE to osoby uzyskujące wynik SLEDAI-2K  $\geq 6$  lub wynik  $\geq 2$  BILAG B. Dodatkowo istnieje możliwość wyróżnienia „klinicznego SLEDAI-2K”, czyli wyniku oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z jakimikolwiek wynikami badania moczu lub badań laboratoryjnych (w tym pomiarami immunologicznymi) tj. obejmuje punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń i nieobejmujący punktów przypisanych gorączce (jak ból głowy i organiczny zespół mózgowy). Przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym SLE to osoby uzyskujące wynik klinicznego SLEDAI-2K  $\geq 4$  (Morand 2020). Wyniki SLEDAI-2K i BILAG można również wykorzystać do określenia nasilenia zaostrzeń choroby (Gordon 2018).

Tabela 41. Definicje nasilenia choroby SLEDAI-2K i BILAG-2004 (Gordon 2018).

Skala	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Opis kliniczny	Klinicznie stabilny tocz się bez zagrażającego życiu zajęcia narządu, objawiający się głównie zapaleniem stawów, zmianami śluzówkowo-skórnymi i łagodnym zapaleniem opłucnej	Poważne objawy, które nieleczone spowodowałyby znaczne przewlekłe blizny	Choroba zagrażająca poważnym uszkodzeniem narządów lub życiu
Wynik SLEDAI-2K	<6	6-12	>12
Wynik BILAG	wynik 1 BILAG B	wynik $\geq 2$ BILAG B	wynik $\geq 1$ BILAG A

#### 10.4.5 Ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment) i SRI(4) (SLE responder index)

Pomiary zmian wyników wskaźników SLEDAI i BILAG często były wykorzystywane do oceny efektywności leków w badaniach klinicznych, jednak rzadko kiedy kończyły się sukcesem (Merrill 2018, Mahieu 2016, Ohmura 2021). Ponadto uznano również, że zmniejszenie ogólnej aktywności choroby nie powinno być kompensowane pogorszeniem w żadnym konkretnym układzie narządów. Dlatego stosowanie pojedynczego wskaźnika uważa się za niewystarczające do pełnego uchwycenia efektu terapeutycznego (EMA 2015).

W związku z tym do oceny ogólnej aktywności choroby u pacjentów z SLE wykorzystuje się odpowiedź **BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment)** i odpowiedź **SRI(4) (SLE responder index)**, które są zwalidowanymi, złożonymi punktami końcowymi. Obie oceniają poprawę ogólnej aktywności choroby w każdym zaangażowanym układzie narządów i brak jednoczesnego pogorszenia w innych układach narządów, jednak w inny sposób. Definicje odpowiedzi SRI4 i BICLA prezentuje poniższa tabela.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 42. Odpowiedzi SRI4 i BICLA, złożone oceny aktywności choroby SLE stosowane do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych\* (*Ohmura 2021, Morand 2020, Ceccarelli 2015*).

Stosowany wskaźnik	Kryteria SRI4 <sup>^</sup>	Kryteria BICLA <sup>^</sup>
	SLEDAI-2K	BILAG
Definicja odpowiedzi	<ol style="list-style-type: none"> <li>≥4 punktowa redukcja całkowitego wyniku SLEDAI<sup>†</sup> względem wartości początkowej</li> <li>Brak nowych ciężkich objawów choroby (BILAG-2004 A) lub ≤1 nowy punkt za umiarkowane objawy (BILAG-2004 B)</li> <li>Brak pogorszenia objawów w kwestionariuszu PGA w stosunku do wartości początkowej (≤10% lub ≤0,3 punktu)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Poprawa we wszystkich układach narządów, które wyjściowo uzyskały punktację A lub B (≥1 stopień poprawy; wszystkie wyjściowe wyniki A poprawiły się do B/C/D, a wszystkie wyniki B poprawiły się do C lub D)</li> <li>Brak pogorszenia objawów ze strony pozostałych narządów (brak nowej oceny BILAG-2004 A lub ≤1 nowa ocena B)</li> <li>Brak pogorszenia objawów mierzony kwestionariuszem SLEDAI-2K w stosunku do wartości początkowej</li> <li>Brak istotnego pogorszenia objawów w kwestionariuszu PGA (≤10% pogorszenie lub ≤0,3 punktu)</li> <li>Brak niepowodzenia leczenia (rozpoczęcie leczenia spoza protokołu, nowe lub zwiększone dawki leków immunosupresyjnych i antymalarycznych, zwiększone dawki kortykosteroidów pozajelitowych, lub przedwczesne przerwanie leczenia)</li> </ol>
	Binarna (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie)	Binarna (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie)
	Odzwierciedla wszystko albo nic: do zmiany punktacji SLEDAI-2K wymagane jest całkowite ustąpienie objawów; dlatego też SRI4 nie jest w stanie wyłapać stopniowej poprawy	Dzięki BILAG-2004 jest w stanie wychwycić częściową poprawę/pogorszenie objawów
Cechy skali	Przypisuje różną wagę objawom pochodzącym z różnych narządów (stosowana skala od 1 do 8 punktów)	przypisuje taką samą wagę objawom pochodzącym z różnych narządów
		BILAG-2004 jest bardziej wrażliwy niż SLEDAI; uwzględnia tylko objawy, które wynikają z aktywności SLE
	SLEDAI-2K uwzględnia parametry serologiczne	BILAG-2004 nie uwzględnia parametrów serologicznych

\* istnieją niewielkie różnice w definicjach punktów końcowych SRI i BICLA w badaniach klinicznych, w tym w badaniach dla anifrolumabu;

<sup>^</sup> aby uznać pacjenta za wykazującego odpowiedź wszystkie kryteria muszą zostać spełnione;

<sup>†</sup> w oryginalnej ocenie punktacji SRI wykorzystano wyniki wskaźnika SELENA-SLEDAI, jednak można również użyć punktacji SLEDAI-2K.

Odpowiedź SRI4 opiera się na poprawie wyniku SLEDAI w celu wykazania zmniejszenia aktywności choroby, przy jednoczesnym zapewnieniu braku pogorszenia choroby, zgodnie z oceną BILAG i PGA (*Ceccarelli 2015*). Natomiast odpowiedź BICLA opiera się na poprawie wyniku BILAG, wykazując zmniejszoną aktywność choroby, przy jednoczesnym zapewnieniu braku pogorszenia się choroby ocenianej przez różne domeny ocenianych narządów wg BILAG, SLEDAI i PGA (*Ceccarelli 2015*). Te złożone punkty końcowe są bardziej restrykcyjne niż ich poszczególne elementy; mogą być lepsze w wykazaniu małych klinicznie istotnych odpowiedzi, które są istotne dla pacjenta w tej wysoce złożonej chorobie (*Merrill 2018, Mahnieu 2016*). Jednak liczba udanych badań, w których wykorzystano którykolwiek z punktów

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

końcowych, pozostaje niska (*Ohmura 2021*). W badaniach klinicznych wykorzystuje się również ocenę odpowiedzi SRI5, SRI6, SRI7 i SRI8, które są definiowane podobnie do odpowiedzi SRI4 z wyjątkiem oceny zmniejszenia wyniku SLEDAI-2K, który dla tych odpowiedzi wynosi odpowiedni  $\geq 5$ ,  $\geq 6$ ,  $\geq 7$  i  $\geq 8$  punktów (*Morand 2020*).

Chociaż BICLA i SRI4 zawierają instrumenty BILAG i SLEDAI-2K do pomiaru aktywności choroby SLE, wykorzystują różne systemy punktacji do uchwycenia ogólnych wyników leczenia pacjenta, co oznacza, że oba parametry mogą różnić się zdolnością wykrywania odpowiedzi na leczenie.

Na wynik SRI4 największy wpływ ma wynik SLEDAI-2K, który odzwierciedla odpowiedź „wszystko albo nic” i różne układy narządów nie są wazone jednakowo. Aby uzyskać odpowiedź, wymagane jest całkowite ustąpienie wystarczającej liczby objawów klinicznych występujących na początku badania, aby uzyskać zmniejszenie wyniku SLEDAI-2K o  $\geq 4$  punkty (*Merrill 2018*).

W przeciwieństwie do tego, punkt końcowy BICLA jest oparty głównie na wyniku BILAG, który może uchwycić ważną częściową poprawę w układach narządów i w różnym układach narządów przypisuje się równą wagę. Aby uzyskać odpowiedź, konieczna jest poprawa w stosunku do wartości początkowej we wszystkich zajętych układach narządów.

Charakterystyki BICLA i SRI4 determinują prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi:

- Niektóre objawy rejestrowane we wskaźniku BILAG nie są oceniane we wskaźniku SLEDAI-2K (np. obrzęk naczyń ruchomy i zapalenie pochewek ścięgnistych); wskaźnik SLEDAI-2K ocenia objawy immunologiczne (anty-nDNA, niska aktywność dopełniacza), które nie są oceniane w BILAG-2004;
- Duża liczba początkowych objawów w ocenie BILAG-2004 może utrudnić pacjentowi uzyskanie odpowiedzi BICLA (ponieważ do uzyskania odpowiedzi wymagana jest klinicznie istotna poprawa we wszystkich zarejestrowanych na początku objawach), ale może zwiększyć prawdopodobieństwo ustąpienia wystarczającej liczby objawów, aby uzyskać minimalny 4-punktowy prób SLEDAI-2K dla odpowiedzi SRI;
- Większe nasilenie konkretnego objawu (np. wysypka czy zapalenie stawów) może utrudnić osiągnięcie całkowitego ustąpienia wg SLEDAI-2K i uzyskanie odpowiedzi SRI4, niż osiągnięcie klinicznie istotnej poprawy wg BILAG (z A do B/C/D lub B do C/D) i uzyskanie odpowiedzi BICLA.

Aktualnie brak jest jednego punktu końcowego, który zawierałby wszystkie rodzaje odpowiedzi oceniającej aktywność SLE. W badaniu mającym na celu ocenę, które miary wyników stosowane w badaniach

klinicznych najlepiej odzwierciedlają ocenę medyczną, autorzy doszli do wniosku, że SRI4 może być czuły w wykrywaniu klinicznie istotnej poprawy, zwłaszcza u pacjentów z zajętymi wieloma narządami, ale BICLA może być bardziej specyficzny dla identyfikacji pacjentów z większą zmianą aktywności choroby. W przypadkach, w których SRI4 i BICLA były rozbieżne, autorzy przypisali to faktowi, że BICLA wymaga tylko częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach, podczas gdy SRI4 wymaga pełnej poprawy w niektórych objawach, ale niekoniecznie we wszystkich narządach (*Thanou 2014*).

#### Korelacja między odpowiedzią SRI4 i BICLA a wynikami klinicznymi

Wyższe wyniki SLEDAI i BILAG korelują ze zwiększonym ryzykiem uszkodzeń narządów i zgonu, poprawa tych wyników, jak przedstawiono w ocenie SRI4 i BICLA, powinna przełożyć się na poprawę wyników. Brakuje jednak badań oceniających korelację między tymi złożonymi ocenami a uszkodzeniem narządów/śmiertelnością (*Keeling 2018*).

## 10.4.6 Inne miary oceny aktywności SLE

### 10.4.6.1 Ogólna ocena przez lekarza PGA (*Physician Global Assessment*)

Ogólna ocena przez lekarza **PGA (*Physician Global Assessment*)** nie jest wskaźnikiem aktywności, jest jednym z markerów aktywności choroby wszechstronnie ocenianym przez lekarza prowadzącego i może być najbardziej kompleksowym wskaźnikiem aktywności choroby (np. PGA można ocenić zmęczenie, objawy nie uwzględniany w SLEDAI i BILAG). Obecnie stosuje się 3-punktową skalę (wizualny wynik analogowy), która odzwierciedla ocenę lekarza dotyczącą ogólnej aktywności SLE. Wynik 0 odzwierciedla brak aktywności choroby w poprzednim okresie czasie, a 3 oznacza najpoważniejszą chorobę, jaką kiedykolwiek zaobserwowano u wszystkich pacjentów z SLE. PGA jest jedną z pozycji wielu wskaźników oceny aktywności SLE, takich jak SRI, BICLA i LLDAS (*Ohmura 2021, Mikdashi 2015, Ceccarelli 2015*).

### 10.4.6.2 Wskaźnik CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)

Wskaźnik **CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)** służy do oceny i rejestrowania aktywności i przewlekłego występowania objawów skórnych. Aktywność wyraża się jako sumę wartości uzyskanych w ocenie stopnia nasilenia rumienia, łuski/hipertrofii, zajęcia błon śluzowych, ostrego wypadania włosów lub łysienia niebliznowaciejącego; rozległość i umiejscowienie tych zmian muszą być oceniane jednocześnie. Potrzebne są dalsze badania, celem oceny zastosowania wskaźnika CLASI u chorych na SLE (*Ceccarelli 2015*). Aktywność choroby mierzona za pomocą wskaźnika aktywności CLASI

przyjmuje całkowity wynik od 0 do 70, przy czym wyższe wyniki wskazują na cięższą chorobę skóry. CLASI może być stosowany do kategoryzacji pacjentów według grup nasilenia, przy czym wyniki aktywności wynoszące 0-9 wskazują na łagodną chorobę, 10-20 wskazują na umiarkowaną chorobę, a 21-70 wskazują na ciężką chorobę. Jest to również przydatne narzędzie do określania, czy pacjenci zareagowali na leczenie, ponieważ pacjenci, u których nastąpiła kliniczna poprawa, mieli średnio 3-punktowy lub 18% spadek w wynikach aktywności CLASI (*Klein 2011*). Jednak analiza przeprowadzona w opracowaniu *Klein 2011* sugeruje, że odsetek prawidłowo sklasyfikowanych pacjentów można zoptymalizować, stosując 4-punktowy lub 20% spadek wyniku aktywności CLASI w celu zidentyfikowania poprawy.

#### 10.4.6.3 Stan niskiej aktywności choroby LLDAS (*Lupus Low Disease Activity State*)

LLDAS (stan niskiej aktywności choroby) nie jest wskaźnikiem aktywności choroby, ale może być stosowany jako jeden z punktów końcowych w badaniach klinicznych. LLDAS definiuje się jako spełniający wszystkie z następujących 5 punktów, na które składają się aktywność choroby i leki immunosupresyjne:

1. SLEDAI-2K  $\leq 4$ , bez aktywności w głównych układach narządów (nerki, OUN, układ sercowo-płucny, zapalenie naczyń lub gorączka) i bez niedokrwistości hemolitycznej lub aktywności żołądkowo-jelitowej;
2. Brak nowych cech aktywności choroby tocznia w porównaniu z poprzednią oceną;
3. SELENA-SLEDAI PGA  $\leq 1$ ;
4. Aktualna dawka prednizolonu (lub jego odpowiednika)  $\leq 7,5$  mg na dobę;
5. Dobrze tolerowane standardowe dawki podtrzymujące leków immunosupresyjnych i zatwierdzonych leków biologicznych, z wyłączeniem leków będących w fazie badań.

Uzyskanie LLDAS może być celem leczenia SLE (T2T, z ang. *treat to target*), a uzyskanie LLDAS wiąże się z istotną ochroną przed zaostrzeniem i uszkodzeniem narastającym (*Ohmura 2021*).

#### 10.4.6.4 SDI (*SLICC/ACR damage index*)

Wskaźnik SDI został opracowany w celu oceny nieodwracalnych uszkodzeń u pacjentów z SLE niezależnie od ich przyczyny (tj. aktywność SLE, leczenie, choroby współistniejące), ale występujących już po zdiagnozowaniu choroby. Uszkodzenie to definiowane jest jako cecha kliniczna, która jest stale obecna przez co najmniej 6 miesięcy. Uszkodzenia te są zdefiniowane dla 12 grup objawów dotyczących (w nawisach podano zakres punktów możliwych do uzyskania w każdej z nich): naczyń obwodowych (0-5), wzroku (0-2), objawów neuropsychiatrycznych (0-6), nerek (0-3), płuc (0-5), skóry (0-3), układów sercowo-

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

naczyniowego (0-6), pokarmowego (0-6), mięśniowo-szkieletowego (0-7), hormonalnego (cukrzycy; 0-1), płciowego (0-1) oraz dla wystąpienia nowotworów złośliwych (0-2). Ponadto niektóre nieodwracalne zdarzenia np. zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu, zaliczane są do uszkodzeń już w momencie ich wystąpienia. Uszkodzenia mogą być stałe w czasie lub narastać, teoretycznie do maksymalnej wartości 47 punktów (*Morand 2020, Gladman 1997*). Dodatkowo, wskaźnik SDI pozwala na określenie przyszłej śmiertelności pacjentów z SLE. Przykładowo, ciągu 10 lat od choroby zmarło 25% pacjentów z toczniem, którzy mieli uszkodzenia podczas pierwszej oceny w porównaniu do jedynie 7,3% chorych, którzy nie mieli wcześniej uszkodzeń (*Ghazali 2018*).



## 10.5 Opis komparatora – glikokortykosteroidy

Tabela 43. Opis komparatora – glikokortykosteroidy – prednizon, prednizolon, metyloprednizolon.

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metyloprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<b>Zagadnienia rejestracyjnej</b>			
<b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	Encorton, 1 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/1706 Encorton, 5 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/2970 Encorton, 10 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4053 Encorton, 20 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4054	Pozwolenie nr R/1707	SOLU-MEDROL, 40 mg R/1553 SOLU-MEDROL, 125 mg R/2366 SOLU-MEDROL, 250 mg R/3116 SOLU-MEDROL, 500 mg R/2367 SOLU-MEDROL, 1000 mg R/2368
<b>Daty</b>	<u>Encorton, 1 mg, tabletki</u> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. <u>Encorton, 5 mg, tabletki</u> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. <u>Encorton, 10 mg, tabletki</u> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. Encorton, 20 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 1972 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2013 r.	SOLU-MEDROL, 40 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010 24  SOLU-MEDROL, 125 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2010 SOLU-MEDROL, 250 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.01.2013 SOLU-MEDROL, 500 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27.05.2021 r.	31.05.2021 r.	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010 SOLU-MEDROL, 1000 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010 30.09.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Glikokortykosteroidy	
Kod ATC	H02 AB 07	H 02A B06	H02 AB 04
Dostępne preparaty	Encorton, 1 mg, tabletki Encorton, 5 mg, tabletki Encorton, 10 mg, tabletki Encorton, 20 mg, tabletki	Encortolon, 5 mg, tabletki	SOLU-MEDROL, 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań SOLU-MEDROL, 125 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań SOLU-MEDROL, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań SOLU-MEDROL, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań SOLU-MEDROL, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu- prednizolon, prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie</p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu, czy triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykoidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje</p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Metylprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon, oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie, w mniejszym stopniu niż prednizolon.</p> <p>Bursztynian sodowy metyloprednizonu badano pod kątem stosowania w leczeniu ostrego uszkodzenia rdzenia kręgowego w dwóch randomizowanych krajowych badaniach porównawczych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z ostrym uszkodzeniem rdzenia kręgowego (NASCIS 2 i 3, ang. <i>National Acute Spinal Cord Injury Studies</i>). Duża dawka bursztynianu sodowego metyloprednizonu podawanego początkowo w postaci bolusu dożylnego w dawce</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia ków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p><i>Działanie immunosupresyjne</i></p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p><i>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową</i></p> <p>Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p> <p><i>Inne działania</i></p> <p>Prednizolon hamuje oś podwzgórze-przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika</p>	<p>zahamowanie lokalizacji makrofagów, zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do endotelium kapilar. Prowadzi to do zahamowania migracji leukocytów i tworzenia obrzęku. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p><i>Działanie immunosupresyjne</i></p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przechodzenie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p><i>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową</i></p> <p>Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i wodoru oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydzielanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p> <p><i>Inne działania</i></p> <p>Hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej czynności zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania produktu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu ok. 5-7 dni doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, w razie stosowania mniejszych dawek ok. 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni)</p>	<p>30 mg/kg mc. przez 15 minut, a następnie po 45 minutach w postaci ciągłej infuzji dożylniej w dawce 5,4 mg/kg mc./godzinę przez 24 godziny, miała istotny wpływ na regenerację neurologiczną, jeśli podano ją pacjentom w ciągu 8 godzin od urazu (NASCIS 2), a poprawa funkcji motorycznych była większa u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w ciągu od 3 do 8 godzin od urazu i kontynuowano według tego samego schematu dawkowania przez 48 godzin (NASCIS 3).</p> <p>Glikokortykosteroidy przechodzą przez błony komórkowe i wiążą się ze specyficznymi receptorami, zlokalizowanymi w cytoplazmie. Następnie kompleksy te wnikają do jądra komórkowego, wiążą się z DNA (chromatyna) i stymulują transkrypcję mRNA i dalszą syntezę różnych enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty glikokortykosteroidów, obserwowane po użyciu ogólnym. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne, glikokortykoidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe oraz ośrodkowy układ nerwowy.</p> <p><u>Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– redukcja liczby komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego,</li> <li>– zmniejszenie światła naczyń krwionośnych,</li> <li>– stabilizacja błon lizosomalnych,</li> <li>– zahamowanie fagocytozy,</li> <li>– zmniejszenie produkcji prostaglandyn i ich pochodnych.</li> </ul> <p>Dawka 4 mg metyloprednizonu wywiera takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu. Metyloprednizolon wywiera jedynie minimalny efekt mineralokortykosteroidowy (200 mg metyloprednizonu odpowiada 1 mg dezoksykortykosteronu).</p> <p><u>Wpływ na metabolizm węglowodanów i białek:</u></p> <p>Glikokortykoidy powodują katabolizm białek. Uwolnione aminokwasy są przekształcane w procesie glukoneogenezy w wątrobie w glukozę i glikogen. Na skutek spadku wchłaniania glukozy w tkankach obwodowych może dojść do hiperglikemii i</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednison [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy.</p> <p>Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek.</p> <p>Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę.</p> <p>Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku.</p> <p>Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Dostępność biologiczna prednizonu po podaniu doustnym wynosi 70 do 90%. Największe stężenie w osoczu lek osiąga w ciągu 1 do 2 godzin. Okres półtrwania prednizonu w osoczu wynosi 3,4 do 3,8 godziny, w tkankach 18 do 36 godzin. Czas działania wynosi 1,25 do 1,5 dnia. Pokarm zwalnia wchłanianie prednizonu w początkowej fazie, jednak nie wpływa na całkowitą biodostępność leku. Prednizon w 70 do 73% wiąże się z białkami</p>	<p>leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić mniej więcej po tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić mniej więcej w ciągu roku, a u niektórych pacjentów nigdy.</p> <p>Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje zwiększenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Długotrwałe stosowanie może spowodować zanik tych tkanek.</p> <p>Zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów biorących udział w glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę.</p> <p>Nasila lipolizę i mobilizuje kwasy tłuszczowe z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowej redystrybucji tłuszczu. Upośledza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Obniża stężenie wapnia w osoczu, co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Może to prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży i rozwoju osteoporozy w każdym wieku.</p> <p>Nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Dostępność biologiczna prednizonu po podaniu doustnym wynosi 70 do 90%. Największe stężenie leku w osoczu występuje w ciągu 1-2 h. Okres półtrwania prednizonu w osoczu wynosi 2,1- 3,5 h, w tkankach 18- 36 h. Czas działania wynosi 1,25 do 1,5 dnia. Pokarm zwalnia wchłanianie prednizonu w początkowej fazie, jednak nie wpływa na całkowitą biodostępność leku.</p> <p>Prednizolon wiąże się z białkami osocza. Wiąże się głównie z globulinami, w mniejszym stopniu z albuminami. Wiązanie glikokortykosteroidów z globulinami charakteryzuje się dużym powinowactwem ale małą pojemnością wiązania, z</p>	<p>glukozourii, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do cukrzycy.</p> <p><b>Wpływ na metabolizm tłuszczów:</b></p> <p>Glikokortykosteroidy powodują lipolizę. Aktywność lipolityczna dotyczy głównie kończyn. Wywierają także efekt lipogenny, najwyraźniej widoczny w okolicy klatki piersiowej, szyi i głowy.</p> <p>Procesy te prowadzą do redystrybucji tkanki tłuszczowej.</p> <p>Maksymalna aktywność farmakologiczna kortykosteroidów przypada później niż osiągnięcie szczytowego stężenia we krwi, co sugeruje, że większość efektów działania kortykosteroidów wynika raczej z modyfikacji aktywności enzymów niż z bezpośredniego działania.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Farmakokinetyka metyloprednizonu jest liniowa i nie zależy od drogi podania.</p> <p><i>In vivo</i>, cholinesterazy szybko hydrolizują sól sodową bursztynianu metyloprednizonu do wolnego metyloprednizonu.</p> <p><b>Wchłanianie</b></p> <p>Wlewy dożylnie w dawce 30 mg/kg mc., podawane w czasie 20 minut, lub 1 g podawany przez 30 do 60 minut, powodują osiągnięcie po około 15 minutach szczytowego stężenia metyloprednizonu w osoczu, wynoszącego niemal 20 mg/ml. Około 25 minut po dożylnym podaniu 40 mg w bolusie stwierdza się szczytowe stężenie metyloprednizonu w osoczu, wynoszące 42-47 mg/100 ml. Domięśniowe iniekcje 40 mg powodują osiągnięcie szczytowego stężenia metyloprednizonu w osoczu, wynoszącego 34 mg/100 ml, po około 120 minutach. Podanie w postaci wstrzykiwań domięśniowych powoduje osiągnięcia mniejszych wartości szczytowych niż po wstrzyknięciach dożylnych. Po podaniu domięśniowym stężenie produktu w osoczu utrzymuje się przez dłuższy okres, co oznacza, że przy obu sposobach podania ilość podanego metyloprednizonu jest taka sama. Biorąc pod uwagę mechanizm działania glikokortykoidów, niewielkie różnice w farmakokinetyce nie mają znaczenia klinicznego.</p> <p>Odpowiedź kliniczną na ogół obserwuje się po upływie 4 do 6 godzin od podania. W leczeniu astmy pierwsze korzystne efekty mogą wystąpić po 1-2 godzinach. Okres półtrwania soli</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>osocza. Prednizon, czynny metabolit prednizonu wiąże się z białkami osocza w 90- 95% przy stężeniu poniżej 200 ng/ml, natomiast przy stężeniu powyżej 1 mg/ml w około 70%. Glikokortykosteroidy wiążą się głównie z globulinami (transkortyną), w mniejszym stopniu z albuminami, przy czym wiązanie to jest zależne od dawki; im większa dawka leku, tym większa frakcja niezwiązana. Wiązanie glikokortykosteroidów z globulinami charakteryzuje się dużym powinowactwem ale małą pojemnością wiązania, z albuminami odwrotnie. Objętość dystrybucji wolnej frakcji leku wynosi 0,86- 1,81 l/ kg mc. Prednizon metabolizowany jest głównie w wątrobie, w mniejszym stopniu w nerkach. Wydalany jest głównie z żółcią, w 1-5% z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów oraz w 10-20% jako prednizolon. Prednizon i prednizolon przenikają przez barierę łożyskową.</p> <p>Do mleka kobiecego wydziela się mniej niż 1% dawki prednizonu i prednizolonu.</p>	<p>albuminami odwrotnie. Objętość dystrybucji wolnej frakcji leku wynosi około 1,5 l/kg.</p> <p>Prednizolon metabolizowany jest głównie w wątrobie, w mniejszym stopniu w nerkach. Wydalany jest z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów oraz w niewielkiej ilości jako niezmieniony prednizolon. Przechodzi przez barierę łożyska. Do mleka kobiecego wydziela się mniej niż 1% dawki prednizolonu.</p>	<p>sodowej metyloprednizolonu w osoczu wynosi od 2,3 do 4 godzin i nie wydaje się zależeć od drogi podania.</p> <p>Metyloprednizolon to glikokortykoid o średnim okresie aktywności. Biologiczny okres półtrwania wynosi od 12 do 36 godzin. Wewnątrzkomórkowa aktywność glikokortykosteroidów prowadzi do wyraźnej różnicy między okresem półtrwania w osoczu i farmakologicznym okresem półtrwania. Aktywność farmakologiczna utrzymuje się mimo zmniejszenia stężenia produktu w osoczu do nieoznaczalnego. Czas trwania aktywności przeciwzapalnej glikokortykosteroidów odpowiada w przybliżeniu czasowi trwania supresji osi HPA (podwzgórze-przysadka-nadnercza).</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Metyloprednizolon ulega znacznej dystrybucji w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg oraz do mleka kobiet karmiących piersią. Objętość dystrybucji wynosi około 1,4 l/kg. W przybliżeniu 77% metyloprednizolonu wiąże się z białkami osocza człowieka.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>U człowieka metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów; głównymi metabolitami są 20<math>\alpha</math>-hydroksymetyloprednizolon i 20<math>\beta</math>-hydroksymetyloprednizolon. Metabolizm w wątrobie zachodzi głównie z udziałem enzymu CYP3A4 (Wykaz interakcji produktów leczniczych związanych z metabolizmem, w którym bierze udział CYP3A4, podano w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).</p> <p>Metyloprednizolon, podobnie jak wiele innych substratów CYP3A4, może być także substratem dla glikoproteiny P, należącej do białek transportowych ABC zawierających domenę wiążącą ATP (ang. ATP-binding cassette, ABC), wpływając na dystrybucję tkankową i interakcje z innymi lekami.</p> <p>Metabolity są wydzielane głównie z moczem w postaci glukuronidów, siarczanów i wolnych związków.</p> <p>Po dożylnym podaniu metyloprednizolonu znakowanego C14, 75% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu w ciągu 96 godzin, 9% w kale po 5 dniach i 20% w żółci.</p> <p><u>Eliminacja</u></p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Choroby układu endokrynnego</u>: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne).</li> <li>• <u>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia</u>: kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa;</li> <li>• <u>Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące)</u>: ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); <b>toczeń rumieniowaty układowy</b>;</li> <li>• <u>Choroby skóry i błon śluzowych</u>: złuszczone zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie łojotokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniniak grzybiasty; pęcherzyca; ciężka łuszczyca.</li> <li>• <u>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane)</u>: wrzodziejące zapalenie okrężnicy; choroba Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>• <u>Choroby układu krwiotwórczego</u>: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); niedokrwistość aplastyczna wrodzona; niedokrwistość</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne analogi mogą być stosowane z mineralokortykoidami), zespół nadnerczowo-płciowy (wrodzony, hiperplazja nadnerczy); leczenie stosuje się w celu zahamowania wrylizacji spowodowanej nadmiernym wytwarzaniem androgenów w nadnerczach wskutek niedoboru enzymu w syntezie glikokortykoidów i mineralokortykoidów, niewystarczającej produkcji tych hormonów i pobudzania kory nadnerczy przez hormony przysadki. Zaleca się podawanie sodu; u niektórych pacjentów może być konieczne także podawanie mineralokortykoidów, ostra niewydolność kory nadnerczy, nieropne zapalenie tarczycy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową;</li> <li>• <u>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia</u>: choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa;</li> <li>• <u>Kolagenozy w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące</u>: ostre gościcowe zapalenie mięśnia sercowego, <b>toczeń rumieniowaty układowy</b>;</li> <li>• <u>Choroby dermatologiczne</u>:</li> <li>• złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężkie zapalne choroby skóry, ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), kontaktowe zapalenie skóry, atopowe</li> </ul>	<p>Sredni okres półtrwania w fazie eliminacji całkowitego metyloprednizolonu jest w zakresie 1,8 do 5,2 godzin. Całkowity klirens wynosi około 5 do 6 ml/min/kg.</p> <p>Glikokortykosteroidy powinny być stosowane tylko objawowo, z wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane w leczeniu substytucyjnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>: pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (w określonych okolicznościach, w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami), ostra niedoczynność kory nadnerczy (może być konieczne podawanie w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami), leczenie wstrząsu wywołanego niewydolnością kory nadnerczy, albo wstrząsu nieodpowiadającego na konwencjonalne leczenie, w razie potwierdzenia lub podejrzenia niewydolności kory nadnerczy (w przypadkach kiedy niewskazane jest podanie mineralokortykosteroidów), przed zabiegami chirurgicznymi oraz w przypadku ciężkiej choroby lub urazu, u pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością kory nadnerczy lub zmniejszonym poziomem hormonów nadnerczy, wrodzony przerost nadnerczy, nieropne zapalenie tarczycy, hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej</li> <li>• <u>Choroby reumatyczne, leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia w przebiegu</u>: pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej, zapalenia nadkłykcia, ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna, ostrego dnawego zapalenia stawów, łuszczykowego</li> </ul>



Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwono-krwinkowego; małopłytkowość wtórna u dorosłych; idiopatyczna płamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):</u> białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.</li> <li>• <u>Choroby neurologiczne:</u> stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.</li> <li>• <u>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):</u> zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyniówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyniówki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzożne rogówki.</li> <li>• <u>Choroby układu oddechowego:</u> beryloza; zespół Löflera; zachtystowe zapalenie płuc; objawowa sarkoidoza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); astma oskrzelowa.</li> <li>• <u>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):</u> zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).</li> </ul>	<p>zapalenie skóry, ziarniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczycza;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Choroby przewodu pokarmowego - w okresach zaostrzenia (długotrwałe leczenie jest niewskazane):</u> wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna-Leśniowskiego;</li> <li>• <u>Choroby hematologiczne:</u> niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwono-krwinkowego, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna płamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych;</li> <li>• <u>Choroby nowotworowe – z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym:</u> białaczki i chłoniaki u dorosłych, białaczka ostra lub przewlekła;</li> <li>• <u>Zespół nerczycowy:</u> glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom;</li> <li>• <u>Choroby neurologiczne:</u> stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia;</li> <li>• <u>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne):</u> zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyniówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyniówki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym), alergiczne owrzodzenie brzożne rogówki;</li> </ul>	<p>zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Układowe choroby tkanki łącznej, w okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu: tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia),</u> ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego, układowego zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego, guzkowego zapalenia tętnic, zespołu Goodpastura</li> <li>• <u>Choroby dermatologiczne:</u> pęcherzyca, ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona), złuszczone zapalenie skóry, ciężka postać łuszczycy, pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry, ciężka postać tojtokowego zapalenia skóry, ziarniak grzybiasty;</li> <li>• <u>Choroby alergiczne- leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne:</u> astma oskrzelowa, wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry), atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcja nadwrażliwości na leki, reakcje pokrzywkowe po transfuzji, ostry niezapalny obrzęk krtani (lekiem pierwszego wyboru jest epinefryna);</li> <li>• <u>Choroby oczu- ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak:</u> półpasiec oczny, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyniówki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyniówki, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie błony naczyniowej, zapalenie w obrębie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, alergiczne brzożne owrzodzenia rogówki, zapalenie rogówki;</li> <li>• <u>Choroby przewodu pokarmowego, jako leczenie układowe w zaostrzeniu przebiegu:</u> wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>• <u>Choroby układu oddechowego:</u> objawowa sarkoidoza, beryloza, piorunująca lub rozsiana gruźlica</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego</u>: ostre i podostre zapalenie kaletki; ostre dnawe zapalenie stawów; ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; pourazowe zapalenie kości i stawów; zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; zapalenie nadkłykcia.</li> <li><u>Inne</u>: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Choroby układu oddechowego</u>: beryloza, zespół Löfflera nie poddający się leczeniu innymi środkami, zachyłkowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, astma oskrzelowa, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym);</li> <li><u>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia)</u>: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, tłuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia);</li> <li><u>Niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego</u>: ostre dnawe zapalenie stawów, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów, ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej;</li> <li><u>Inne</u>: Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwprątkowym), włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego</li> </ul>	<p>płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutycznym przeciwgruźliczym, zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi środkami, zachyłkowe zapalenie płuc, umiarkowane lub ciężkie zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z AIDS (jako leczenie wspomagające, gdy jest podane w ciągu pierwszych 72 godzin od wstępnego leczenia skierowanego przeciwko <i>Pneumocystis</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Choroby hematologiczne</u>: nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna, idiopatyczna płamica małopłytkowa u dorosłych (wyłącznie podawanie dożylnie; przeciwwskazane jest podawanie domięśniowe), wtórna małopłytkowość u dorosłych, niedobór erytroblastów w szpiku, wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna;</li> <li><u>Choroby nowotworowe, leczenie paliatywne</u>: białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci, poprawa jakości życia pacjentów z nowotworami w stadium terminalnym</li> <li><u>Obrzęki</u>: w celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym bez mocznicy;</li> <li><u>Układ nerwowy</u>: obrzęk mózgu związany z obecnością guza – pierwotnym lub przerzutowym, i (lub) związanym z leczeniem chirurgicznym, lub radioterapią, zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego, ostre urazy rdzenia kręgowego. Leczenie należy rozpocząć w ciągu ośmiu godzin od urazu;</li> <li><u>Inne wskazania</u>: gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym lub w sytuacji zagrożenia blokiem podpajęczynówkowym wraz z odpowiednią terapią przeciwgruźliczą, włośnica z zajęciem układu nerwowego lub mięśnia sercowego, przeszczepianie narządów, zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworu</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<b>Dawkowanie</b> Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu działania należy stopniowo zmniejszać dawki do	<b>Dawkowanie</b> Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu oczekiwanego efektu działania należy stopniowo zmniejszać dawki do	<b>Dawkowanie</b> Roztwór soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu może być podawany w postaci wstrzyknięć dożylnych lub domięśniowych, lub wlewu dożylnego. W początkowym okresie

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metyloprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka- nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze- przysadka- nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p> <p><u>Zazwyczaj stosowane dawki:</u></p> <p>Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.</p> <p><i>Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia</i></p> <p>Dorośli: 200 mg na dobę przez 7 dni, następnie 80 mg co drugi dzień przez 1 miesiąc.</p> <p><i>Zespół nerczycowy</i></p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Dzieci do 18 miesiąca: dawka nie została ustalona.</p> <p>Dzieci w wieku od 18 miesięcy do 4 lat: początkowo 7 mg do 10 mg cztery razy na dobę.</p> <p>Dzieci w wieku od 4 do 10 lat: początkowo 15 mg cztery razy na dobę.</p> <p>Dzieci w wieku powyżej 10 lat: początkowo 20 mg cztery razy na dobę.</p> <p>Reumatyczne zapalenie serca, białaczka, nowotwory</p> <p>Dzieci: przez pierwsze 2 lub 3 tygodnie: 0,5 mg na kg mc. lub 15 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała cztery razy na dobę; następnie 0,375 mg na kg mc. lub 11,25 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała cztery razy na dobę przez 4 do 6 tygodni.</p>	<p>skutecznej dawki. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo.</p> <p>Zaleca się podawanie leku zgodnie z rytmem dobowym, na ogół raz na dobę, w godzinach rannych. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizolonu.</p> <p><u>Zwykle stosowane dawki:</u></p> <p>Dorośli: zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia: 200 mg na dobę przez 7 dni, następnie 80 mg na dobę przez 1 miesiąc.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dzieci: zwykle od 0,14 mg do 2 mg na kg mc. na dobę w trzech lub czterech dawkach podzielonych.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Należy podawać w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.</p>	<p>stosowania z przyczyn nagłych preferowana jest metoda iniekcji dożylnych. Dawkę można zmniejszyć u niemowląt i dzieci, ale należy ją uzależnić od stanu pacjenta i odpowiedzi na produkt, a nie od wieku czy masy ciała. Nie powinna ona być mniejsza niż 0,5 mg/kg mc./24h.</p> <p>Wymagania dotyczące dawkowania są zmienne i należy je dostosowywać indywidualnie, w zależności od leczonej choroby, jej stopnia nasilenia oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie przez cały okres terapii. Decyzję opartą na stosunku korzyści do ryzyka w każdym indywidualnym przypadku należy podejmować na bieżąco.</p> <p>Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki kortykosteroidu, zapewniającej uzyskanie kontroli leczonej choroby, przez możliwie najkrótszy czas. Właściwą dawkę podtrzymującą należy ustalić poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej produktu leczniczego w odpowiednich odstępach czasu aż do osiągnięcia najmniejszej dawki, która zapewni odpowiednią odpowiedź kliniczną.</p> <p>Jeśli leczenie ma być przerwane po długim okresie stosowania produktu leczniczego, produkt ten powinien być odstawiany stopniowo; nie wolno nagle przerywać leczenia.</p> <p>Po początkowym okresie stosowania w nagłych sytuacjach, należy rozważyć przejście na leczenie produktem w postaci wstrzyknięć o wydłużonym okresie działania lub produktem do podawania doustnego.</p> <p>Jeśli produkt leczniczy jest stosowany w ramach leczenia wspomagającego w stanach zagrożenia życia, należy go podawać dożylnie w dawce 30 mg/kg mc. przez co najmniej 30 minut. Dawkę można powtarzać co 4 do 6 godzin przez okres nieprzekraczający 48 godzin.</p> <p>Podawanie metyloprednizolonu w postaci pulsów dożylnych w dawce 250 mg/dobę lub większej przez kilka dni (zazwyczaj ≤ 5 dni) może być skuteczne w leczeniu epizodów zaostrzenia choroby lub schorzeń, w przypadku których standardowa terapia nie przynosi żądanych efektów. Zalicza się do nich: choroby reumatyczne, toczeń rumieniowaty układowy, schorzenia objawiające się obrzękami, takie jak zapalenie kłębuszków nerkowych lub nefropatia toczniowa. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których standardowa terapia okazała się</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
	<p><i>Gruźlica (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym)</i></p> <p>Dzieci: 0,5 mg/ kg mc. lub 15 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała cztery razy na dobę przez dwa miesiące.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.</p>		<p>nieskuteczna (lub u pacjentów z epizodami zaostrzenia choroby) należy podawać 30-minutowe pulsy dożylnie w dawkach 500 mg/dobę lub 1000 mg/dobę przez okres 3 lub 5 dni.</p> <p>Jeśli produkt leczniczy stosowany jest w ramach leczenia wspomagającego innych schorzeń, dawka początkowa podawana dożylnie będzie się wahać od 10 do 500 mg, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku krótkoterminowego leczenia ciężkich, ostrych stanów chorobowych mogą być wymagane większe dawki. Dawki początkowe nieprzekraczające 250 mg należy podawać dożylnie przez co najmniej 5 minut, natomiast większe dawki należy podawać przez co najmniej 30 minut. Kolejne dawki można podawać dożylnie lub domięśniowo w odstępach czasu podyktowanych odpowiedzią pacjenta na leczenie i jego stanem klinicznym.</p> <p>Jeśli w przebiegu choroby przewlekłej występuje okres spontanicznej remisji, należy przerwać terapię. W czasie przedłużającej się terapii należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne, takie jak badanie moczu, stężenie glukozy po posiłku, określenie ciśnienia krwi i masy ciała oraz rtg klatki piersiowej. Zdjęcia radiologiczne górnej części przewodu pokarmowego są pożądane u pacjentów z wrzodami w wywiadzie lub ze znaczącą niestrawnością.</p> <p>Obserwacja medyczna jest wymagana także w przypadku przerwania długotrwałej terapii.</p> <p>UWAGA:</p> <p>Produkt SOLU-MEDROL 500 mg, SOLU-MEDROL 1000 mg zawiera alkohol benzylowy (patrz punkt 4.4). Alkohol benzylowy zawarty jest w rozpuszczalniku.</p> <p><i>SOLU-MEDROL, 500 mg</i></p> <p>1 ml rozpuszczalnika zawiera 9 mg alkoholu benzylowego.</p> <p><i>SOLU-MEDROL, 1000 mg</i></p> <p>1 ml rozpuszczalnika zawiera 9 mg alkoholu benzylowego.</p> <p>Stosowanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu jest przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z nadwrażliwością na metyloprednizolon lub którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Układowe zakażenia grzybicze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Układowe zakażenia grzybicze (patrz ostrzeżenie dotyczące amfoterycyny B)</li> </ul>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię.</p> <p>U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu.</p> <p>Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta.</p> <p>Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem).</p> <p>Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakami czerwoni przed leczeniem glikokortykosteroidami.</p> <p>Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakażenia okulistyczne – zakażenie <i>Herpes simplex</i>, ze względu na ryzyko perforacji rogówki</li> </ul> <p>W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B prednizolon może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię.</p> <p>U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność zwiększenia dawki szybko działającego glikokortykosteroidu.</p> <p>Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego dawkę prednizonu należy zmniejszać stopniowo.</p> <p>Prednizolon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i utrudniać jego lokalizację. Może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub chorych z biegunką o nieznanym przyczynie, przed leczeniem glikokortykosteroidami należy wykluczyć zakażenie pełzakami czerwoni.</p> <p>Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zacmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.</p> <p><b>Twardzinowy przełom nerkowy</b></p> <p>U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem i zmniejszeniem wytworzenia moczu obserwowanym po podaniu prednizonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do podawania dooponowego</li> <li>do podawania nadtworówkowego</li> <li>u wcześniaków i noworodków</li> </ul> <p>Podawanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących dawki kortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym.</p> <p><b>Wpływ immunosupresyjny, zwiększona podatność na zakażenia</b></p> <p>Glikokortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia, mogą maskować niektóre objawy zakażenia; podczas ich stosowania mogą rozwijać się nowe zakażenia. W czasie stosowania kortykosteroidów może występować zmniejszona odporność i niezdolność do ograniczania rozwoju zakażenia. Stosowanie kortykosteroidów w monoterapii lub w połączeniu z innymi preparatami immunosupresyjnymi, zmniejszającymi odporność komórkową, humoralną lub wpływającymi na czynność białych krwinek, może mieć związek z występowaniem zakażeń patogenami, takimi jak: wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki lub pasożyty. Zakażenia mogą mieć przebieg zarówno łagodny, jak i ciężki, również ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko występowania zakażeń zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki kortykosteroidów.</p> <p>Pacjenci stosujący produkty hamujące działanie układu immunologicznego są bardziej podatni na zakażenia niż ludzie zdrowi, na przykład: ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg, lub nawet mogą okazać się śmiertelne u dzieci z brakiem odporności lub u dorosłych otrzymujących kortykosteroidy.</p> <p>U pacjentów otrzymujących dawki kortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych. Pacjentom tym można podawać szczepionki inaktywowane, uzyskane drogą biogenetyki; jednak reakcja na te szczepionki może być ograniczona lub mogą nawet być one nieskuteczne. Pacjenci otrzymujący dawki kortykosteroidów niewykazujące działania immunosupresyjnego mogą być poddawani wszystkim wymagającym procedurom uodparniania.</p>
	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia</p>		

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze.</p> <p>Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy.</p> <p>U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie.</p> <p>W przypadku półpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo.</p> <p>Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią.</p> <p>Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, <i>myasthenia gravis</i>, cukrzyca, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hypoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.</p>	<p>wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.</p> <p><b>Zaburzenia widzenia</b></p> <p>Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (<i>ang. Central Serous Chorioretinopathy</i>, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.</p> <p>Prednizolon w dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizolon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.</p> <p>Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym. Pacjentów z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujących prednizon należy obserwować ze względu na ryzyko rozwoju gruźlicy.</p> <p>W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów u tych pacjentów należy profilaktycznie stosować leki przeciwprątkowe.</p> <p>Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, ból mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy.</p>	<p>Stosowanie kortykosteroidów w aktywnej gruźlicy należy ograniczyć do tych przypadków piorunującej lub rozsianej gruźlicy płuc, w których glikokortykosteroidy stosuje się w terapii choroby w połączeniu z odpowiednim schematem leczenia przeciwgruźliczego.</p> <p>Jeśli u pacjentów z utajoną gruźlicą lub dodatnią próbą tuberkulinową wskazane jest stosowanie glikokortykosteroidów, niezbędna jest skrupulatna obserwacja, gdyż może dojść do nawrotu choroby. Podczas długoterminowego leczenia kortykosteroidami należy stosować chemioprophylaktykę.</p> <p>U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego. Przerwanie stosowania produktów leczniczych z tej grupy może doprowadzić do remisji klinicznej.</p> <p>Rola kortykosteroidów w wywoływaniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjna, przy czym we wczesnych badaniach opisano zarówno ich korzystne, jak i szkodliwe działania. Ostatnio sugerowano, że suplementacja kortykosteroidami wywiera korzystny wpływ u pacjentów z rozwiniętym wstrząsem septycznym, u których stwierdzono niewydolność kory nadnerczy. Nie zaleca się jednak ich rutynowego stosowania w leczeniu wstrząsu septycznego, a w przeglądzie systematycznym przedstawiono wniosek, że krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów w dużej dawce nie jest uzasadnione. Jednak metaanaliza i badania przeglądowe wskazują, że dłuższe schematy (trwające 5- 11 dni) leczenia kortykosteroidami w małej dawce mogą powodować zmniejszenie umieralności, zwłaszcza u pacjentów ze wstrząsem septycznym zależnym od wazopresora.</p> <p><b>Działanie układu immunologicznego</b></p> <p>Mogą wystąpić reakcje alergiczne. U pacjentów leczonych kortykosteroidami rzadko występowały reakcje skórne i reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, dlatego przed rozpoczęciem stosowania produktu należy zastosować odpowiednie środki ostrożności szczególnie, jeśli u pacjenta występowała w przeszłości nadwrażliwość na jakikolwiek produkt leczniczy.</p> <p><b>Zaburzenia endokrynologiczne</b></p> <p>U pacjentów stosujących kortykosteroidy narażonych na nietypowe sytuacje stresowe zaleca się stosowanie większych</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encorton 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
	<p><b>Twardzinowy przełom nerkowy</b></p> <p>U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizolonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.</p> <p><b>Zaburzenia widzenia</b></p> <p>Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (<i>ang. Central Serous Chorioretinopathy, CSCR</i>), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.</p> <p>Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.</p> <p>W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.</p> <p>Dzieci leczone długotrwale należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.</p> <p>U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</p> <p>U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej.</p>	<p>U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizolon działa silniej.</p> <p>Prednizolon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo.</p> <p>Podczas stosowania prednizolonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna, czy skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia.</p> <p>U pacjentów z hipoprotrombinemią należy zachować ostrożność podczas leczenia aspiryną razem z prednizolonem.</p> <p>Należy ostrożnie stosować prednizolon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, w ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleń jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie żołądka i dwunastnicy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, nużliwości mięśni, cukrzycy, niewydolności wątroby, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii.</p> <p>W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizolonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.</p> <p>Niemowłeta i dzieci leczone długotrwale należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.</p> <p>U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</p> <p>Stosowanie glikokortykosteroidów bywa niekiedy korzystne w leczeniu wspomagającym niektórych chorób związanych z zakażeniem HIV. Jednak ze względu na ryzyko rozwoju ciężkich, opornych na leczenie zakażeń oraz nowotworów decyzję o stosowaniu glikokortykosteroidów u pacjentów zakażonych HIV i z rozwiniętym zespołem AIDS należy podjąć po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.</p> <p>Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy</p>	<p>dawkę szybko działających kortykosteroidów przed sytuacją stresową, w jej trakcie i po zakończeniu.</p> <p>Długotrwale podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (czyli do wtórnej niewydolności kory nadnerczy). Stopień i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest zmienny wśród pacjentów i zależy od dawki, częstości, godzin podawania oraz okresu leczenia glikokortykosteroidami. Można ją zmniejszyć poprzez podawanie produktu w schemacie co drugi dzień.</p> <p>Nagłe odstawienie glikokortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność nadnerczy prowadzącą do zgonu.</p> <p>Wtórna niewydolność nadnerczy spowodowana podawaniem kortykosteroidów może być minimalizowana poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten typ względnej niewydolności może utrzymywać się jeszcze przez kilka miesięcy po przerwaniu leczenia. Z tego względu w przypadku wystąpienia sytuacji powodującej stres należy rozważyć wdrożenie terapii hormonalnej.</p> <p>„Zespół odstawienia” steroidów, który pozornie nie jest związany z niedoczynnością kory nadnerczy, może także wystąpić po nagłym odstawieniu glikokortykoidów. Zespół ten obejmuje następujące objawy: jądłowstręt, nudności, wymioty, letarg, bóle głowy, gorączkę, ból stawów, złuszczenie, bóle mięśni, spadek masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że objawy związane z nagłym odstawieniem steroidów są raczej konsekwencjami nagłej zmiany stężenia glikokortykoidów, a nie małego stężenia kortykosteroidów.</p> <p>Glikokortykosteroidy mogą powodować lub nasilać zespół Cushinga, dlatego nie należy podawać ich pacjentom z chorobą Cushinga.</p> <p>U pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdzono nasilone działanie kortykosteroidów.</p> <p><b>Wpływ na metabolizm i odżywianie</b></p> <p>Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, nasilać wcześniej istniejącą cukrzycę i predysponować pacjentów długotrwale stosujących kortykosteroidy do wystąpienia cukrzycy.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.</p> <p>Lek Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy</p>	<p>ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.</p> <p><u>Produkt Encortolon zawiera laktozę</u> Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>	<p><b>Zaburzenia psychiczne</b></p> <p>Podczas stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, od euforii, bezsenności, wahań nastroju, zmian osobowości i ciężkiej depresji po ciężkie zaburzenia psychotyczne. Ponadto, kortykosteroidy mogą nasilać istniejącą niestabilność emocjonalną lub tendencje psychotyczne.</p> <p>Po zastosowaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane. Działania niepożądane występują na ogół w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość z nich ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu, chociaż może być konieczne też swoiste leczenie. Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych po odstawieniu kortykosteroidów; ich częstość nie jest jednak znana. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby zasięgnęli porady lekarza w przypadku rozwinięcia się u pacjenta objawów psychologicznych, szczególnie w przypadku podejrzenia nastroju depresyjnego lub myśli samobójczych. Należy ich poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na zaburzenia psychiczne, które mogą wystąpić w trakcie lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki, lub odstawieniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym.</p> <p><b>Wpływ na układ nerwowy</b></p> <p>Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami.</p> <p>Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z <i>myasthenia gravis</i> (patrz również ostrzeżenia dotyczące miopatii w zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych).</p> <p>Chociaż kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kortykosteroidy są skuteczne w przyspieszaniu ustępowania ciężkich zaostżeń stwardnienia rozsianego, nie potwierdzono wpływu kortykosteroidów na ostateczny rezultat naturalnego przebiegu choroby. Badania wykazują, że do uzyskania istotnego efektu konieczne są stosunkowo wysokie dawki kortykosteroidów.</p> <p>W związku z podawaniem dooportunym i (lub) nadtwórkowym zgłaszano poważne zdarzenia medyczne.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
		<p>Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.</p> <p><b>Wpływ na narząd wzroku</b></p> <p>Należy zachować ostrożność stosując glikokortykosteroidy u pacjentów z oczną infekcją wirusem <i>Herpes simplex</i> ze względu na ryzyko perforacji rogówki.</p> <p>Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.</p> <p>Centralna chorioretinopatia surowicza może prowadzić do odwarstwienia siatkówki.</p> <p>Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej i zaćmy jądrowej (szczególnie u dzieci), wytrzeszczu lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, które może spowodować jaskrę z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy mogą się również częściej rozwinąć wtórne zakażenia grzybicze i wirusowe gałki ocznej.</p> <p>Leczenie kortykosteroidami wiąże się z wystąpieniem centralnej retinopatii surowiczej, która może prowadzić do odwarstwienia siatkówki.</p> <p><b>Wpływ na serce</b></p> <p>Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykoidów na układ sercowo-naczyniowy, w tym dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania dużych dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności, z uwzględnieniem zmiany współczynnika ryzyka oraz dodatkowo monitorować układ sercowo-naczyniowy, jeżeli to konieczne. Stosowanie małych dawek i leczenie co drugi dzień może</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
		<p>zmniejszyć częstość występowania powikłań związanych z leczeniem kortykosteroidami.</p> <p>Po szybkim podaniu dożylnym dużych dawek soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu (ponad 0,5 g podane w czasie poniżej 10 minut) obserwowano zaburzenia rytmu serca i (lub) zapaść krążeniową i (lub) zatrzymanie akcji serca. Podczas podawania lub po podaniu dużych dawek soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu obserwowano bradykardię, która może nie być związana z szybkością lub czasem trwania wlewu dożylnego.</p> <p>W przypadku pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym należy podawać z zachowaniem ostrożności i tylko wtedy, jeśli jest to niezbędne.</p> <p><b>Wpływ na układ naczyniowy</b></p> <p>Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich wystąpienia.</p> <p>Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym sterydy należy podawać z zachowaniem ostrożności.</p> <p><b>Wpływ na żołądek i jelita</b></p> <p>Po podaniu dużych dawek kortykosteroidów może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Nie ma wspólnego stanowiska na temat tego, czy kortykosteroidy są odpowiedzialne za wrzody trawienne stwierdzone w okresie leczenia. Niemniej jednak leczenie glikokortykoidami może maskować objawy wrzodów trawiennych, dlatego też może wystąpić perforacja lub krwotok bez towarzyszącego znacznego bólu. Leczenie glikokortykosteroidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe, związane z wystąpieniem zaburzeń żołądka i jelit, takich jak: perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki. W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z niespecyficznym wrzodziejącym zapaleniem jelita w razie zagrożenia perforacją, ropniem lub inną</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
		<p>infekcją ropną, zapaleniem uchyłka, niedawno wykonanymi anastomozami jelitowymi, lub czynnym, lub utajonym owrzodzeniem żołądka.</p> <p><b>Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe</b></p> <p>Cykliczne, przerywane podawanie metyloprednizolonu drogą dożylną (zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej <math>\geq 1\text{g}</math> na dobę), może spowodować wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano rzadko występujące przypadki hepatotoksyczności. Objawy mogą wystąpić po kilku tygodniach lub później. W większości przypadków zdarzenia niepożądane ustępowały po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.</p> <p><b>Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy</b></p> <p>Podczas stosowania dużych dawek kortykosteroidów opisywano przypadki ostrej miopatii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej (np. w <i>myasthenia gravis</i>) lub u pacjentów leczonych jednocześnie lekami antycholinergicznymi, w tym blokerami nerwowo-mięśniowymi (np. pankuronium). Jeśli wystąpi ostra miopatia, ma postać uogólnioną, może obejmować mięśnie oka i mięśnie oddechowe, a także prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Może wystąpić zwiększenie aktywności kinazy kreatyny. Poprawa stanu klinicznego lub całkowite wyleczenie po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami może pojawić się po kilku tygodniach lub nawet latach.</p> <p>Osteoporoza jest częstym działaniem niepożądanym związanym z długotrwałym stosowaniem wysokich dawek glikokortykosteroidów, ale nie jest to działanie często rozpoznawane.</p> <p><b>Wpływ na nerki i drogi moczowe</b></p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z twardziną układową, ponieważ zwiększona częstość występowania twardzinowej kryzy nerkowej była obserwowana z kortykosteroidami, w tym metyloprednizolonem.</p> <p>Kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p><b>Badania diagnostyczne</b></p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
		<p>Hydrokortyzon lub kortyzon w średnich i dużych dawkach może zwiększać ciśnienie krwi, retencję soli i wody, oraz zwiększać wydalanie potasu. Prawdopodobieństwo występowania tych działań jest mniejsze w przypadku pochodnych syntetycznych, chyba że są one stosowane w dużych dawkach. Konieczne może się okazać ograniczenie soli oraz uzupełnianie potasu w diecie. Wszystkie glikokortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.</p> <p><b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b></p> <p>Stosowanie kortykosteroidów, o działaniu ogólnoustrojowym, nie jest zalecane do leczenia urazowego uszkodzenia mózgu, i dlatego nie należy ich stosować w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu. Wyniki badania wielośrodkowego wykazały zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach lub 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy związany z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu nie został ustalony.</p> <p><b>Inne</b></p> <p>Powikłania leczenia glikokortykoidami zależą od wielkości dawki i czasu trwania leczenia, dlatego po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka należy podjąć indywidualnie decyzję co do dawki i czasu trwania leczenia, a także czy produkt podawać codziennie czy w schemacie przerywanym.</p> <p>Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę kortykosteroidów, aby kontrolować stan pacjenta w okresie leczenia i jeżeli można zmniejszyć dawkę, należy ją zmniejszać stopniowo.</p> <p>Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.5).</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
		<p>Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować ostrożnie w połączeniu z kortykosteroidami.</p> <p>Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Należy dokładnie obserwować wzrost i rozwój niemowląt oraz dzieci poddawanych długotrwałej terapii kortykosteroidowej.</p> <p>U dzieci otrzymujących glikokortykosteroidy długotrwale, codziennie i w dawkach podzielonych, wzrost może być zahamowany, dlatego taki schemat stosowania należy ograniczyć do najcięższych wskazań. Podawanie glikokortykoidów w schemacie co drugi dzień zwykle eliminuje lub minimalizuje występowanie tego działania niepożądanego.</p> <p>Niemowlęta i dzieci przyjmujące kortykosteroidy długotrwale, są szczególnie narażone na zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.</p> <p>Po podaniu dużych dawek kortykosteroidów u dzieci może się rozwinąć zapalenie trzustki.</p> <p>Po podaniu metyloprednizolonu u wcześniaków może rozwinąć się kardiomiopatia przerostowa, dlatego też należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę oraz monitorować czynność i strukturę serca.</p> <p><b>Inne ostrzeżenia</b></p> <p>Kortykoterapia ma wpływ na wynik wielu badań i parametrów biologicznych (np. testów skórnych, badań poziomu hormonów tarczycy).</p> <p>Działanie glikokortykosteroidów jest szczególnie nasilone u pacjentów z marskością wątroby.</p> <p>Pacjenci z cukrzycą: objawy utajonej cukrzycy lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, lub doustne leki zmniejszające glikemię.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
		<p>Powikłania w terapii za pomocą glikokortykosteroidów zależą od wielkości dawki oraz od czasu trwania leczenia, dlatego w każdym przypadku należy indywidualnie podejmować decyzję dotyczącą dawki i długości leczenia, oraz stosowania terapii codziennej lub przerywanej, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści.</p> <p>Należy skracać leczenie, jeśli tylko jest to możliwe. W czasie leczenia długotrwałego zaleca się obserwację medyczną (patrz też punkt 4.2). Ewentualne przerwanie długotrwałej terapii powinno odbywać się pod kontrolą medyczną (stopniowe przerwanie leczenia, ocena czynności kory nadnerczy). Najważniejsze objawy niewydolności kory nadnerczy to osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne i depresja.</p> <p>Nie należy podawać produktu SOLU-MEDROL we wstrzyknięciach do mięśnia naramiennego ze względu na częste występowanie zaniku podskórnego.</p> <p><u>Informacja dotycząca substancji pomocniczych</u></p> <p><i>Alkohol benzylowy</i></p> <p>Produkt SOLU-MEDROL 500 mg, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera alkohol benzylowy (patrz punkt 2). Środek konserwujący - alkohol benzylowy może powodować reakcje nadwrażliwości. Dożylne podawanie alkoholu benzylowego pacjentom pediatrycznym, w tym noworodkom wiąże się z ryzykiem występowania ciężkich działań niepożądanych i śmierci (zespołem niewydolności oddechowej, tzw. <i>gasping syndrome</i>). Chociaż standardowe dawki terapeutyczne tego produktu zwykle zawierają ilości alkoholu benzylowego znacznie mniejsze niż zgłaszane w związku ze wspomnianym zespołem niewydolności oddechowej, minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności, jest nieznaną. Postaci produktów leczniczych zawierające alkohol benzylowy należy stosować u noworodków wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne i nie ma dostępnych alternatywnych metod leczenia. U wcześniaków i noworodków o niskiej masie urodzeniowej istnieje większe prawdopodobieństwo toksycznego działania. Postaci produktów leczniczych zawierających alkohol benzylowy nie należy podawać małym dzieciom w wieku poniżej 3 lat dłużej niż przez 1 tydzień, chyba że jest to konieczne. Należy wziąć pod</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Prednizon [ChPL Encorton 2021]	Prednizolon [ChPL Encortlon 2021]	Metylprednizolon [ChPL Solu-Medro 2021]
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>		<p>uwagę całkowitą ilość alkoholu benzylowego ze wszystkich źródeł, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, ze względu na ryzyko kumulacji i toksycznego działania (kwasicy metabolicznej).</p> <p>Dostępne są moce produktu SOLU-MEDROL niezawierające alkoholu benzylowego.</p> <p><i>Sód</i></p> <p>SOLU-MEDROL, 40 mg, 125 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>SOLU-MEDROL, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 32,6 mg sodu na każdą fiolkę, co odpowiada 1,63% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. <i>recommended daily intake</i>) sodu u osób dorosłych.</p> <p>SOLU-MEDROL, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 58,3 mg sodu na każdą fiolkę, co odpowiada 2,92% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. <i>recommended daily intake</i>) sodu u osób dorosłych.</p> <p>SOLU-MEDROL, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 116,8 mg sodu na każdą fiolkę, co odpowiada 5,84% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. <i>recommended daily intake</i>) sodu u osób dorosłych.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## 10.6 Opis komparatora – leki przeciwmalaryczne

Tabela 44. Opis komparatora – leki przeciwmalaryczne – hydroksychlorochina, chlorochina.

		Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	SANOFI-AVENTIS FRANCE 82 AVENUE RASPAIL 94250 GENTILLY	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	34009 364 414 6 0: 30 tabletek w blistrach (PVC/aluminium).	R/0619
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27/05/2004 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31/12/2012	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 listopada 1960 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 maja 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Marzec 2020 r.	19.05.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych	Leiki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny	
Kod ATC	P01BA02	P01BA01	
Dostępne preparaty	PLAQUENIL 200 mg, tabletki powlekane	Arechin, 250 mg, tabletki	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	
	Podstawienie grupy etylowej grupą hydroksyetylową w łańcuchu bocznym 4-aminochinoliny nadaje cząsteczce właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe. Działanie przeciwbólowe może rozwinąć się szybko. Działanie na objawy stawowe rozwija się na ogół z opóźnieniem. Może być obserwowane zmniejszenie szybkości opadania krwinek czerwonych (odczynu Bier-nackiego).	Chlorochina należy do grupy 4-aminochinolonów. Jest stosowana w zimnicy wywołanej przez 4 gatunki <i>Plasmodium</i> : <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> oraz przez wrażliwe szczepy <i>P. falciparum</i> . Chlorochina jest słabą zasadą, działa poprzez podwyższenie pH w organizmach pierwotniaków wywołujących zimnicę. Chlorochina indukuje szybką aglutynację hemoglobiny (pochodzącej z zaatakowanych erytrocytów człowieka) w wodniczkach pokarmowych pierwotniaka. Strawienie hemoglobiny żywiciela (człowieka) wewnątrz wodniczek pokarmowych <i>Plasmodium</i>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Produkt leczniczy szybko się wchłania z przewodu pokarmowego. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 – 2 godzin i utrzymuje się długo w osoczu dzięki wiązaniu z białkami. Wykazuje tropizm wątrobowy i nerkowy. Jest metabolizowany poprzez alkilację i sprzężanie z kwasem glukuronowym. Jest powoli eliminowany przez nerki.</p>	<p>uwalnia hem (ferroprotoporfirynę IX), który ma właściwości lityczne w stosunku do błon komórkowych pierwotniaka. Hem może być inaktywowany przez enzym – polimerazę <i>Plasmodium</i> do nietoksycznego barwnika hemazoliny. Chlorochina hamuje aktywność tej polimerazy i w związku z tym w obecności chlorochiny zwiększa się stężenie hemu toksycznego dla <i>Plasmodium</i>.</p> <p>Wrażliwość <i>Plasmodium</i> na chlorochinę zależy od zdolności pierwotniaków do kumulowania leku w wodniczkach pokarmowych. Szczepy, które w dużym stopniu kumulują chlorochinę w wodniczkach są wrażliwe, natomiast pierwotniaki, u których stężenie leku w wodniczkach jest niewielkie, są odporne na działanie leku. Lek z grupy antagonistów wapnia, poprzez zmniejszenie wypływu chlorochiny z komórek pierwotniaka, mogą zwiększać skuteczność leku.</p> <p>Lek działa bezpośrednio toksycznie na pierwotniaki z rodzaju <i>Entamoeba histolytica</i>, wykorzystuje się również fakt, że chlorochina kumuluje się w wątrobie w dużych ilościach.</p> <p>Większość autorów obserwowała korzystne działanie lecznicze chlorochiny u 60-70% pacjentów leczonych z powodu gościca przewlekłego postępującego oraz u niektórych leczonych z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie 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, hamowaniu produkcji przeciwciał.</p> <p>Chlorochina łączy się z porfirynami i ułatwia ich wydalanie z moczem. Chlorochina ma również powinowactwo do melaniny i innych barwników, co może być przyczyną retinopatii występującej podczas długotrwałego podawania leku.</p> <p>Chlorochina powoduje zmniejszenie filtracji i retencji Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup> oraz zwiększenie stężenia aldosteronu</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Wchłanianie</b></p> <p>Chlorochina dobrze wchłania się po podaniu doustnym, w średnim stopniu wiąże się z białkami osocza (około 50%). Największe stężenie we krwi występuje od 3 do 6 godzin po podaniu. Podanie leku razem z pokarmem zwiększa wchłanianie i dostępność biologiczną. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 89%.</p> <p><b>Dystrybucja</b></p> <p>Lek rozmięsza się stosunkowo wolno i ma dużą objętość dystrybucji (100-1000 l/kg mc.). Chlorochina kumuluje się w tkankach, głównie w wątrobie, śledzionie, nerkach, płucach, w</p>
	<p>Saphnelo™ (anifrolumab)</p>	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia</p>

	Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
<b>Wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wolno działające leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów</li> <li>• Toczeń rumieniowaty ogniskowy</li> <li>• Podostry toczeń rumieniowaty</li> <li>• Leczenie wspomagające lub profilaktyka nawrotów tocznia rumieniowatego układowego</li> <li>• Profilaktyka wielopostaciowej osutki świetlne</li> </ul>	<p>tkankach zawierających melaninę, a w mniejszym stopniu w mózgu i rdzeniu kręgowym. Rozmieszczenie leku zależy od wieku i masy ciała.</p> <p><b>Metabolizm</b></p> <p>Chlorochina jest metabolizowana głównie w wątrobie (w niewielkim stopniu również w nerkach). Lek jest metabolizowany do deetylochlorochiny, która osiąga stężenia w osoczu wynoszące 20-30% stężenia chlorochiny.</p> <p>Lek bardzo powoli jest wydalany z organizmu, głównie przez nerki (w 50-60%), z tego 70% w postaci niezmienionej, 25% w postaci deetylochlorochiny i w 5% jako inne metabolity. Kwaśny odczyn moczu przyspiesza wydalanie.</p> <p>Klirens chlorochiny wynosi około 1,8 ml/min/kg mc. Okres półtrwania leku w stanie pełnej wydolności nerek jest zmienny i zazwyczaj wynosi 10-60 dni (t<sub>1/2</sub> deetylochlorochiny wynosi około 15 dni). Lek można wykryć w moczu nawet po kilku miesiącach od zakończenia leczenia.</p> <p>Chlorochina przenika przez barierę łożyska oraz do mleka matki, z którym wydziela się w około 2-4% podanej dawki (wartości te są jednak bardzo zmienne).</p> <p>Chlorochinę po podaniu doustnym wykrywa się także w nasieniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zimnica. Zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywołanej przez <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium malariae</i>, <i>Plasmodium ovale</i> oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy <i>Plasmodium falciparum</i>.</li> <li>• Pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i>, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciwpełzakom, działającymi w świetle jelita. Chlorochinę stosuje się jako lek drugiego rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny.</li> <li>• Różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa (ang. <i>Systemic lupus erythematosus</i>, SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (ang. <i>Discoid lupus erythematosus</i>, DLE).</li> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Produkt leczniczy przeznaczony do stosowania wyłącznie u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat.</p> <p><i>Toczeń rumieniowaty ogniskowy lub podostry:</i></p> <p>Początkowo 1 – 2 tabletki na dobę (200 – 400 mg/dobę) aż do ustąpienia zmian; dawkę można zwiększyć do 3 tabletek (600 mg) na dobę w przypadku braku odpowiedzi terapeutycznej po 1 – 2 miesiącach.</p> <p>Dawkę należy stopniowo zmniejszać po uzyskaniu remisji do 100 mg na dobę przez kilka miesięcy lub do 200 – 300 mg na tydzień przez kilka lat.</p> <p><i>Profilaktyka nawrotów tocznia rumieniowatego układowego:</i></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><i>Toczeń rumieniowaty</i></p> <p>Początkowo stosuje się 250 mg 2 razy na dobę, przez 1 do 2 tygodni, a następnie dawkę podtrzymującą, zwykle 250 mg na dobę.</p> <p><b>Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby</b></p> <p>W niewydolności nerek zmienia się dawkowanie chlorochiny.</p> <p>W zimnicy u pacjentów z klirensiem kreatyniny &gt;50 ml/min oraz 10-50 ml/min dawkowanie nie zmienia się.</p> <p>Gdy klirens kreatyniny wynosi &gt;10 ml/min, dawkę zmniejsza się o 50%, tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dzień : pierwsza dawka 500 mg, po 6 godzinach 250 mg</li> </ol>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



	Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
	Zwykle wystarcza codzienne podawanie hydroksychlorochiny w dawce poniżej 7 mg/kg masy ciała.	2. dzień: 250 mg 3. dzień: 250 mg
	<b>Sposób podawania</b> Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować po posiłku.	Nie należy stosować chlorochiny w zapobieganiu zimnicy u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek.
	<b>Czas trwania leczenia</b> Leczenie może trwać kilka miesięcy.	Lek kumuluje się w wątrobie. Dlatego należy go ostrożnie podawać pacjentom z chorobami wątroby, osobom z chorobą alkoholową.
		<b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Nie jest zalecane specjalne dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, ale może być celowe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w celu ustalenia optymalnej dawki leczniczej.
		<i>Dzieci i młodzież</i> Produkt leczniczy przeznaczony jest dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 14 lat.
		<b>Sposób podawania</b> Podanie doustne. Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłkach. Tabletek nie należy dzielić.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>Retinopatie</li> <li>Karmienie piersią</li> <li>Dzieci w wieku poniżej 6 lat, ze względu na postać farmaceutyczną nieodpowiednią się do stosowania u dzieci w tym wieku,</li> <li>Równoczesne stosowanie citalopramu, escitalopramu, hydroksyzyny, domperidonu i piperachiny ze względu na zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu, w szczególności typu <i>torsades de pointes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na fosforan chlorochiny, pochodne 4-aminochinoliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>Zmiany w siatkówce oka lub w polu widzenia spowodowane pochodnymi 4-aminochinoliny.</li> <li>Jednoczesne stosowanie z amiodaronem</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Ostrzeżenia specjalne</b></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><i>Retinopatia</i></p> <p>U pacjentów z chorobami reumatologicznymi lub dermatologicznymi leczonymi długotrwałymi dawkami hydroksychlorochiny może się rozwinąć retinopatia.</p> <p>W celu wykrycia powikłań ze strony siatkówki związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego, co może w wyjątkowych przypadkach prowadzić do rozwoju nieodwracalnej makulopatii, należy przeprowadzić badania diagnostyczne w kierunku zaburzeń okulistycznych przed rozpoczęciem lub w pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów, u których przewiduje się, że będzie ono długotrwałe.</p>	<p>Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zwłaszcza w przebiegu ostrego, poalkoholowego uszkodzenia wątroby) lub nerek, u osób z chorobą alkoholową.</p> <p>Należy unikać stosowania chlorochiny u osób z zaburzeniami czynności siatkówki (z wyjątkiem ostrej fazy zimnicy), u pacjentów z zaburzeniami w obrazie krwi, a także u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (niedokrwistość hemolityczna, fawizm) oraz w ciężkich zaburzeniach żołądka i jelit.</p> <p><b>Chlorochina może zaostrzyć przebieg łuszczycy, porfirii, miastenii.</b></p> <p>Podczas dłuższego stosowania należy okresowo co 3 miesiące przeprowadzać pełne badanie okulistyczne (badanie ostrości wzroku, dna oka, pola widzenia, ocena siatkówki, rogówki) z uwagi na ryzyko retinopatii. Jeżeli stwierdza się nieprawidłowości, należy natychmiast przerwać leczenie i obserwować pacjenta, gdyż zmiany chorobowe mogą postępować nawet po</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
<p>To badanie diagnostyczne w kierunku zaburzeń okulistycznych może polegać na wypełnieniu kwestionariusza dotyczącego zaburzeń widzenia i ocenie ostrości wzroku poprzez polecenie pacjentowi czytania tekstów i rozpoznawania znaków o różnej wielkości oddzielnie każdym okiem.</p> <p>Ponieważ stwierdzono, że okulistyczne działania niepożądane są zależne od dawki, należy ustalić i zastosować minimalną skuteczną dawkę u pacjenta.</p> <p>Rodzaj i częstość wykonywania kontrolnych badań okulistycznych w trakcie leczenia należy ustalić na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przepisanej dawki dobowej:</li> </ul> <p>Dawki hydroksychlorochiny poniżej 6,5 mg/kg mc./dobę są uważane za dawki niskiego ryzyka u pacjentów z należną masą ciała. Ponieważ stężenie hydroksychlorochiny oznaczone w tkance tłuszczowej jest bardzo małe, nie należy kierować się bezwzględną masą ciała przy ustalaniu dawki do podania otyłym pacjentom.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czasu trwania leczenia:</li> </ul> <p>W przypadku dawek mniejszych niż 6,5 mg/kg mc./dobę ryzyko trwałego pogorszenia ostrości wzroku jest uważane za niewielkie w trakcie pierwszych 10 lat leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecności dodatkowych czynników ryzyka, takich jak wiek pacjenta przekraczający 65 lat, przewlekła niewydolność nerek, ewentualne istniejące zmiany patologiczne w obrębie gałki ocznej</li> </ul> <p>U pacjentów z prawidłową ostrością wzroku, leczonych dawkami hydroksychlorochiny uznawanymi za dawki wiążące się z niewielkim ryzykiem i bez innego istniejącego wcześniej czynnika ryzyka, kontrolne badania lekarskie można wykonywać raz w roku (wypełnienie kwestionariusza, ocena ostrości wzroku).</p> <p>U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami okulistycznymi lub z innym czynnikiem ryzyka mogą być konieczne odpowiednie dokładniejsze kontrole okulistyczne.</p> <p>W razie wystąpienia zaburzeń widzenia (pogorszenia ostrości wzroku, widzenia kolorów itp.) należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji z powodu możliwego pogarszania się tych zaburzeń. Zmiany w obrębie siatkówki (i zaburzenia widzenia) mogą postępować nawet po przerwaniu leczenia.</p> <p><b>Hipoglikemia</b></p> <p>Hydroksychlorochina może wywołać ciężką hipoglikemię z utratą przytomności, potencjalnie zagrażającą życiu, u pacjentów leczonych lub nieleczonych lekami przeciwcukrzycowymi. Pacjenci leczeni hydroksychlorochiną powinni zostać poinformowani o tym ryzyku i o objawach związanych z hipoglikemią.</p>	<p>zaprzestaniu terapii. Podczas przewlekłego leczenia dużymi dawkami chlorochiny obserwowano nieodwracalną retinopatię.</p> <p>Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką w wywiadzie. U pacjentów stosujących leki przeciwdrgawkowe lub z padaczką w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do ryzyka związanego ze stosowaniem leku, ponieważ po zastosowaniu chlorochiny odnotowano rzadkie przypadki drgawek.</p> <p>U wszystkich pacjentów leczonych długotrwale należy co 3-6 miesięcy wykonywać badania odruchów i inne badania neurologiczne w celu wczesnego wykrycia osłabienia mięśni. Jeżeli stwierdza się nieprawidłowości, należy lek odstawić.</p> <p>U pacjentów długotrwale leczonych chlorochiną należy kontrolować obraz krwi, ponieważ w rzadkich przypadkach może dojść do zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania chlorochiny i leków wywołujących choroby krwi.</p> <p>Jeżeli wystąpią zaburzenia niezwiązane z procesem chorobowym należy, przerwać leczenie.</p> <p>Podczas długotrwałego leczenia należy unikać nasłonecznienia i naświetlania promieniami UV.</p> <p>Wykazano, że chlorochina może powodować ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, co może być zagrożeniem dla życia pacjentów leczonych i nieleczonych lekami przeciwcukrzycowymi. Pacjenta leczonego chlorochiną należy poinformować o ryzyku hipoglikemii i związanymi z nią objawami klinicznymi. Jeśli w czasie leczenia chlorochiną u pacjenta wystąpią objawy kliniczne świadczące o hipoglikemii, należy u niego oznaczyć stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zrewidowane leczenie.</p> <p>W każdym przypadku należy rozważyć, czy zarażenie zimnicą stanowi dla organizmu większe ryzyko niż objawy niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania chlorochiny.</p> <p><b>Wydłużenie odstępu QT</b></p> <p>Wykazano, że chlorochina może wydłużać odstępn QT, u niektórych pacjentów.</p> <p>Chlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym lub rozpoznanym, nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze znanymi czynnikami ryzyka, które powodują jego wydłużenie takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroby serca np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego</li> <li>- stany proarytmiczne np. bradykardia (&lt;50 uderzeń na minutę)</li> <li>- arytmia komorowa w wywiadzie</li> <li>- niewyrównana hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia</li> <li>- jednoczesne stosowanie z lekami wydłużającymi odstępn QT ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia arytmii komorowych, czasami zakończonych zgonem pacjenta.</li> </ul> <p>Stopień wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć wraz ze wzrostem stężenia chlorochiny we krwi. Dlatego nie należy przekraczać zalecanego dawkowania. 4</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
<p>Konieczne są kontrole stężenia glukozy we krwi i w razie potrzeby skorygowanie leczenia, jeśli wystąpią objawy kliniczne wskazujące na hipoglikemię w trakcie leczenia produktem leczniczym PLAQUENIL.</p> <p><i>Wydłużenie odstępu QTc</i></p> <p>Hydroksychlorochina może wydłużać odstępn QTc u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.</p> <p>Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z udokumentowanym wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba serca, np. niewydolność serca, zawał serca,</li> <li>• zaburzenia proarytmiczne, np. bradykardia (częstość rytmu serca &lt;50/min)</li> <li>• epizody niemiaryowości komorowej w wywiadzie</li> <li>• nieskorygowana hipokaliemia i/lub hipomagnezemia</li> <li>• równoczesne stosowanie leków wydłużających odstępn QT</li> </ul> <p>ponieważ może to powodować zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu.</p> <p>Amplituda wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć wraz ze zwiększaniem się stężenia leku. Z tego względu nie należy przekraczać zalecanej dawki.</p> <p><i>Przewlekła kardiotoxyczność</i></p> <p>Opisywano przypadki kardiomiopatii powodującej niewydolność serca prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu u pacjentów leczonych produktem leczniczym PLAQUENIL. Zaleca się obserwację kliniczną pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kardiomiopatii – jeśli się rozwinie, należy odstawić PLAQUENIL. W przypadku rozpoznania zaburzeń przewodzenia serca (bloku odnogi pęczka Hisa/bloku przedsionkowo-komorowego) lub przerostu obu komór należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem przewlekłej toksyczności leczenia.</p> <p><i>Ryzyko rakotwórczości</i></p> <p>Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące genotoksyczności hydroksychlorochiny, w związku z czym wzięto pod uwagę dane dotyczące chlorochiny, ze względu na podobieństwo budowy i właściwości farmakologiczne obu cząsteczek. Dane z piśmiennictwa wskazują na potencjalne działanie genotoksyczne chlorochiny w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>. Nie przeprowadzono żadnego miarodajnego badania nad rakotwórczością hydroksychlorochiny czy chlorochiny.</p> <p>Dane dotyczące stosowania u ludzi są niewystarczające do wykluczenia zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów stosujących długotrwałe leczenie.</p> <p><i>Ostra uogólniona osutka krostkowa</i></p>	<p>Jeśli w trakcie leczenia chlorochiną wystąpią objawy zaburzenia rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG serca.</p> <p><b>Kardiomiopatia</b></p> <p>U pacjentów leczonych chlorochiną odnotowywano przypadki kardiomiopatii prowadzące do niewydolności serca, czasami zakończonej zgonem. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych kardiomiopatii należy przerwać leczenie chlorochiną.</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować w przypadkach, gdy lek stosowany jest długotrwałe w wysokich dawkach. Takie leczenie powinno być brane pod uwagę jedynie w przypadkach, gdy nie jest dostępna inna metoda leczenia. Pacjenci leczeni przewlekłe chlorochiną powinni być również monitorowani pod kątem wystąpienia kardiomiopatii.</p> <p><b>Zachowania samobójcze i zaburzenia psychiczne</b></p> <p>U pacjentów leczonych chlorochiną występowały przypadki zachowań samobójczych i zaburzeń psychicznych – notowano je także u pacjentów, u których w przeszłości nie występowały takie zaburzenia. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zgłosił się po pomoc medyczną, jeśli w trakcie leczenia wystąpią u niego objawy zaburzeń psychicznych.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 14 lat.</p>

	Hydroksychlorochina (ChPL Plaquenil 2020)	Chlorochina (ChPL Arechin 2021)
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Wystąpienie na początku leczenia uogólnionego rumienia z gorączką i zmianami krostkowymi powinno nasunąć podejrzenie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (patrz punkt 4.8); stan ten wymaga zaprzestania leczenia i stanowi przeciwwskazanie do wznowienia podawania produktu leczniczego.</p> <p><i>Inne badania kontrolne w trakcie długotrwałego leczenia</i></p> <p>U pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy regularnie kontrolować morfologię krwi i leczenie należy przerwać w razie wystąpienia odchyleń od normy.</p> <p>Donoszono o rzadkich przypadkach agranulocytozy i aplazji szpiku (wymagających regularnych badań kontrolnych morfologii krwi). W razie pojawienia się tego typu zaburzeń należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym PLAQUENIL.</p> <p>Opisywano przypadki neuromiopatii. Mogą być odwracalne, jednak powrót do zdrowia może trwać kilka miesięcy. W razie pojawienia się tego typu zaburzeń należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym PLAQUENIL.</p> <p>U wszystkich pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy okresowo wykonywać badania czynności mięśni szkieletowych i odruchów ścięgnistych. W razie wystąpienia osłabienia mięśni leczenie należy przerwać.</p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego PLAQUENIL mogą się rozwinąć zaburzenia pozapiramidowe.</p> <p><b>Środki ostrożności</b></p> <p>Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania hydroksychlorochiny u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, u których może być konieczne zmniejszenie dawki, lub łuszczycą (może dojść do pogorszenia zmian chorobowych).</p> <p>U pacjentów z porfirią przerywaną hydroksychlorochina może wywołać ostry napad tej choroby.</p> <p>Hydroksychlorochina należy do grupy 4-aminochinolin. Inne leki z tej grupy wywoływały ostrą hemolizę u pacjentów z niedoborem enzymu G6PD.</p> <p>Chociaż nie zgłoszono żadnego przypadku hemolizy po zastosowaniu hydroksychlorochiny, w razie jej przepisania tym osobom należy brać pod uwagę to ryzyko i zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia, o ile istnieje. W razie konieczności przepisania produktu leczniczego PLAQUENIL należy wykonywać badania diagnostyczne pod kątem ewentualnej hemolizy.</p> <p>Małe dzieci są szczególnie wrażliwe na toksyczne działania 4-aminochinolin. Z tego względu pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania produktu leczniczego PLAQUENIL w miejscu niedostępnym dla dzieci.</p>	<p>bd.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## 10.7 Opis komparatora – leki immunomodulujące

Tabela 45. Opis komparatora – leki immunomodulujące – metotreksat, mykofenolan mofetylu.

		Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/3334	EU/1/96/005/001 EU/1/96/005/003 EU/1/96/005/007
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2012 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22.11.2021 r.	24.01.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego.	Leki immunosupresyjne
Kod ATC		L01BA01	L04AA06
Dostępne preparaty		Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań	CellCept 250 mg kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych, zwanych antymetabolitami. Działa głównie w okresie fazy S cyklu komórkowego, przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, zapobiegając redukcji dihydrofolianu do tetrahydrofolianu, koniecznemu etapowi w procesie syntezy DNA i podziału komórkowego. Tkanki szybko proliferujące, jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn <i>de novo</i> , podczas gdy komórki innego typu	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <b>Mechanizm działania</b> Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<p>śluzowa jamy ustnej i jelit czy komórki pęcherza moczowego, są zwykle bardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeśli proliferacja komórek w tkance nowotworowej jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Metotreksat podany parenteralnie wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenia po podaniu domięśniowym osiągane są po 30–60 minutach. Po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała), a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 0,4 do 0,8 l/kg (40% do 80% masy ciała). Metotreksat współzawodniczy z folianami w transporcie aktywnym przez błonę komórkową przy udziale pojedynczych nośników transportu czynnego. Przy stężeniach w surowicy większych niż 100 mikromoli, główną drogą osiągnięcia skutecznych stężeń wewnątrzkomórkowych staje się transport bierny. W surowicy metotreksat związany jest z białkami w 50%.</p> <p>Metotreksat podany doustnie lub parenteralnie nie przenika w ilościach terapeutycznych przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Duże stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym można uzyskać po podaniu dokanałowym.</p> <p>Metotreksat wiąże się z białkami i jest bardzo wolno eliminowany z płynu wysiękowego opłucnej i z puchliny brzusznej, z tego powodu eliminacja z organizmu może być znacznie opóźniona.</p> <p>Metotreksat metabolizowany jest w większości do trzech metabolitów; 7-hydroksymetotreksat wytwarzany jest w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej, szczególnie po podaniu dużych dawek w infuzji. Choć wykazuje on 200-krotnie mniejsze powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej, może odgrywać rolę w wychwycie komórkowym metotreksatu, poliglutamylacji i hamowaniu syntezy DNA. Kwas 2,4-diamino-N-metylopterowy (DAMPA) wytwarzany jest z udziałem karbopeptydazy bakterii jelitowych. Po dożylnym podaniu metotreksatu DAMPA stanowi tylko 6% metabolitów wykrywanych w moczu.</p> <p>Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku, która nie pozostaje w stanie równowagi ze stężeniem zewnątrzkomórkowym metotreksatu. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą w dostępie do enzymu syntetazy poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylu-metotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku.</p> <p>Okres półtrwania metotreksatu w końcowej fazie eliminacji wynosi 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych z powodu łuszczyicy lub otrzymujących niskodawkową terapię przeciwnowotworową (mniej niż 30 mg/m<sup>2</sup> pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 8 do 15 godzin. Główną drogą eliminacji jest wydalanie przez nerki, a proces ten jest zależny od dawkowania i drogi podania. Po podaniu dożylnym 80% do 90% podanej dawki jest wydalane w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym. Zachodzi także ograniczone wydalanie z żółcią, sięgające nie więcej niż 10% podanej dawki. Sugeruje się też krążenie wątrobowo-jelitowe.</p>	<p>disponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostyczne na limfocyty niż na inne komórki.</p> <p>Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje depriwacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwając aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Wchłanianie</b></p> <p>Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie produktu CellCept jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA (MPA C<sub>max</sub>) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.</p> <p><b>Dystrybucja</b></p> <p>W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.</p> <p>MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.</p> <p>We wczesnym okresie po transplantacji (&lt;40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C<sub>max</sub> o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).</p> <p><b>Metabolizm</b></p> <p>MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izofорма UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). <i>In vivo</i>, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane MMF (biegunka, leukopenia).</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

<b>Metotreksat</b> <i>(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</i>	<b>Mykofenolan mofetylu</b> <i>(ChPL CellCept 2022)</i>
<p>Proliferacja komórek naskórka u chorych na łuszczycę jest znacznie większa niż u osób zdrowych; objaw ten jest podstawą do stosowania metotreksatu w ciężkich postaciach łuszczycy.</p>	<p><b>Eliminacja</b></p> <p>Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (&lt;1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.</p> <p>MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (&gt;100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.</p> <p>Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC.</p> <p>Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczenie MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcje z nerkowymi transporterami anionów organicznych.</p> <p>Krażenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 L/h i 8,27 L/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 L/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję, gdy CellCept jest podawany jednocześnie z cyklosporyną i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.</p> <p><b>Szczególne populacje pacjentów</b></p> <p><i>Zaburzenie czynności nerek</i></p> <p>W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe &lt;25 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 3-6 razy większa niż u</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Metrotreksat**  
(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)

**Mykofenolan mofetylu**  
(ChPL CellCept 2022)

osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

*Opóźniona czynność nerki przeszczepionej*

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC<sub>0-12 h</sub> dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC<sub>0-12 h</sub> dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu CellCept.

*Zaburzenie czynności wątroby*

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

*Dzieci i młodzież*

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki (w wieku od 2 do 18 lat), którzy otrzymywali 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali CellCept w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

*Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne*

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie CellCept (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne CellCept nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



	<b>Metotreksat</b> <i>(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</i>	<b>Mykofenolan mofetylu</b> <i>(ChPL CellCept 2022)</i>
<b>Wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, niezłazniczy chłoniak złośliwy (ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> – NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości.</li> <li>Oporna na inne leczenie łuszczyca.</li> </ul>	<p>stosowanie produktu leczniczego CellCept nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.</p> <p>Metotreksat może być podawany domięśniowo, dożylnie (bolus lub wlew), dokanałowo i dotętniczo. Dawkowanie oparte jest na masie ciała lub powierzchni ciała pacjenta, z wyjątkiem podania dokanałowego, gdzie maksymalna zalecana dawka wynosi 15 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml. W przypadku obniżenia wartości parametrów hematologicznych, zaburzeń wątroby lub nerek dawki należy zmniejszyć. Duże dawki (większe niż 100 mg) podawane są zwykle we wlewie dożylnym przez okres nie dłuższy niż 24 godziny. Część dawki można podać jako wstępne szybkie wstrzyknięcie.</p> <p>Metotreksat stosuje się z pozytywnym skutkiem w leczeniu wielu różnych chorób nowotworowych, w monoterapii oraz w połączeniu z innymi środkami cytotoksycznymi, hormonami, radioterapią i zabiegami chirurgicznymi. Dlatego też schematy dawkowania w zależności od zastosowania klinicznego mogą być bardzo zróżnicowane, szczególnie w przypadku dawek większych niż 150 mg/m<sup>2</sup> pc. Stosując takie dawki, należy podać pacjentowi folinian wapnia w celu ochrony przed toksycznym działaniem metotreksatu na komórki prawidłowe.</p> <p>Schematy dawkowania ochronnego folinianu wapnia zależą od podanej dawki metotreksatu. Zwykle stosuje się do 150 mg w dawkach podzielonych, w ciągu 12-24 godzin, we wstrzyknięciu domięśniowym, w dożylnym wstrzyknięciu w postaci szybkiego wlewu (bolus), albo we wlewie dożylnym lub doustnie i następnie 12-25 mg domięśniowo, dożylnie lub 15 mg doustnie (jedna kapsułka), co sześć godzin przez następne 48 godzin. Leczenie osłonowe zaczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia wlewu z metotreksatem. Jeśli zastosowano mniejsze dawki metotreksatu (mniej niż 100 mg), wystarczy podać jedną kapsułkę (15 mg) folinianu wapnia co sześć godzin przez 48 do 72 godzin.</p> <p>Podane niżej schematy dawkowania metotreksatu należy traktować jedynie jako przykłady.</p> <p><b>Białaczka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3,3 mg/m<sup>2</sup> pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz na dobę przez 4-6 tygodni.</li> <li>2,5 mg/kg mc. co drugi tydzień.</li> <li>30 mg/m<sup>2</sup> pc./tydzień w leczeniu podtrzymującym.</li> </ul>	<p>Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><i>Stosowanie po przeszczepieniu nerki</i></p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Leczenie należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).</p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat</i></p> <p>Zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m<sup>2</sup> podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Kapsułki można przepisywać jedynie pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m<sup>2</sup>. Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m<sup>2</sup>, mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają powierzchnię ciała powyżej 1,5 m<sup>2</sup>, mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.</p> <p><i>Dzieci &lt;2 lat</i></p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.</p> <p><i>Stosowanie po przeszczepieniu serca</i></p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schemat z zastosowaniem dużych dawek między 1 i 12 g/m<sup>2</sup> pc. (dożylnie 1-6 h), powtarzany co 1-3 tygodnie.</li> <li>20 mg/m<sup>2</sup> pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz w tygodniu.</li> </ul> <p><b>Rak piersi</b> 40 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi w 1. dniu lub w 1. i 3. lub w 1. i 8. lub 3 razy w roku.</p> <p><b>Nabłoniak kosmówkowy złośliwy</b> 15-30 mg w ciągu doby przez 5 dni z przerwami w leczeniu wynoszącymi jeden tydzień lub więcej.</p> <p><b>Łuszczyca</b> Zalecana początkowa dawka w łuszczyce wynosi 7,5 mg raz w tygodniu.</p> <p><b>Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat)</b></p> <p>W leczeniu opornej na inne leczenie łuszczyce Methotrexat-Ebewe (metotreksat) <b>należy stosować wyłącznie raz na tydzień</b>. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptie dzień jego przyjmowania.</b></p> <p>Efekt leczniczy osiągany jest zwykle w ciągu 4-6 tygodni lub dłużej, a stan pacjenta poprawia się w ciągu następnych 8-10 tygodni lub dłużej. Jeśli po 6 tygodniach nie zostanie uzyskany efekt terapeutyczny, a jednocześnie nie obserwuje się działania toksycznego, dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg/tydzień.</p> <p>Zwykle optymalna dawka tygodniowa wynosi 10-25 mg.</p> <p>Stosowanie metotreksatu u pacjentów z łuszczycą umożliwia powrót do standardowego leczenia miejscowego z zadowalającym skutkiem. Dodatkowo, w celu wykrycia jakichkolwiek objawów idiosynkrazji, tydzień przed rozpoczęciem leczenia można podać jedną dawkę, tzw. początkową dawkę testową.</p> <p>Pacjenta należy poinformować o ryzyku związanym z leczeniem, a lekarz klinicysta powinien zwrócić szczególną uwagę, czy nie doszło do toksycznego działania na wątrobę, przeprowadzając próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem i powtarzając je co 2-4 miesiące w jego trakcie. Większe dawki wymagają uważnego długotrwałego monitorowania możliwych działań toksycznych na wątrobę, szpik kostny i płuca.</p> <p>Należy jednocześnie podawać kwas foliowy (1-2 mg na dobę) lub folinowy (2,5-5 mg raz na tydzień, 8-12 godzin po podaniu metotreksatu), aby zmniejszyć ryzyko długotrwałych działań toksycznych metotreksatu. Kwas foliowy lub kwas folinowy (folinian wapnia) w zalecanych dawkach nie wpływają na skuteczność metotreksatu.</p>	<p><i>Stosowanie po przeszczepieniu wątroby</i></p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>W ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby należy podawać dożylną postać produktu CellCept, wprowadzając postać doustną produktu CellCept, gdy tylko będzie to mogło być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.</p> <p><i>Stosowanie w szczególnych populacjach</i></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe &lt;25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku po przeszczepieniu nerki u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby.</p> <p><i>Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu</i></p> <p>Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie podawania produktu CellCept. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu CellCept po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.</p> <p><b>Sposób stosowania</b></p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
Przeciwwskazania	<p>Paracetamol lub kwas acetylosalicylowy można stosować z metotreksatem wyłącznie z zachowaniem ostrożności, gdyż stosowane jednocześnie często powodują zaburzenia czynności wątroby. Zaburzenia te rzadziej występują podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwierdzona nadwrażliwość na metotreksat lub którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Zaburzenia czynności wątroby.</li> <li>• Uszkodzenie wątroby (spowodowane nadużywaniem alkoholu lub inne przewlekłe choroby wątroby).</li> <li>• Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min) dla małych dawek metotreksatu (&lt; 100 mg/m<sup>2</sup> pc)</li> <li>• Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt; 60 ml/min) dla średnich i dużych dawek metotreksatu (&gt; 100 mg/m<sup>2</sup> pc)</li> <li>• Zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii).</li> <li>• Ciężkie i (lub) czynne ostre zakażenia.</li> <li>• Zaburzenia czynności układu odpornościowego.</li> <li>• Nadużywanie alkoholu.</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.</li> <li>• Karmienie piersią</li> <li>• Ciąża (we wskazaniach nieonkologicznych)</li> </ul>	<p>Stosowanie doustne.</p> <p><i>Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania.</i></p> <p>Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, aby uniknąć wdychania i bezpośredniego kontaktu ich zawartości ze skórą lub błonami śluzowymi, kapsulek nie należy otwierać ani kruszyć. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy CellCept nie powinien być podawany pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept</li> <li>• Nie należy podawać produktu CellCept kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności</li> <li>• Leczenia produktem CellCept u kobiety w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży</li> <li>• Produktu CellCept nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzuceniu przeszczepu</li> <li>• Produkt CellCept nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Toksyczność</b></p> <p>Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (które mogą prowadzić do zgonu) podczas leczenia metotreksatem, należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześniej wykryć objawy zatrucia.</p> <p>Pacjentów należy poinformować o możliwych korzyściach z leczenia metotreksatem i związanym z nim ryzykiem (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego). Ponadto należy poinstruować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz niezbędnej obserwacji takich objawów (z włączeniem wykonywania regularnych badań laboratoryjnych).</p> <p>Odstawienie metotreksatu nie zawsze prowadzi do całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Podczas leczenia metotreksatem należy oznaczać jego stężenie w surowicy.</p> <p>U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusze, okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji z osocza jest</p>	<p><b>Nowotwory</b></p> <p>U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry. Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku.</p> <p>Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i UV dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem CellCept, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy. Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK,</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<p>wydłużony. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia nadmiar płynu należy usunąć, stosując punkcję lub drenaż.</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i></p> <p>Metotreksat może zahamować hemopoezę, powodując niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenię, leukopenię, neutropenię i (lub) małopłytkowość.</p> <p>Pierwszymi objawami powikłań zagrażających życiu mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i w obrębie skóry.</p> <p>Długotrwałe leczenie może spowodować niedokrwistość megaloblastyczną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Czynność wątroby</i></p> <p>Ze względu na działanie hepatotoksyczne, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków, które działają lub mogą działać hepatotoksycznie. W trakcie leczenia należy również unikać spożywania alkoholu.</p> <p>Metotreksat może spowodować (zazwyczaj tylko po długotrwałym stosowaniu) ostre zapalenie wątroby i przewlekłą, zagrażającą życiu hepatotoksyczność (zwłóknienie i marskość). Często obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zazwyczaj przemijające i bezobjawowe, bez objawów rozwijających się chorób wątroby.</p> <p>Metotreksat powodował uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zakażenia wątroby typu C, również zakończone zgonem. Niektóre przypadki uaktywnienia wirusowego zapalenia wątroby typu B miały miejsce już po odstawieniu metotreksatu. Do oceny istniejącej wcześniej choroby wątroby u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych i laboratoryjnych. Na podstawie ich wyników można wnioskować, czy metotreksat jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku utajonych, przewlekłych zakażeń, takich jak półpasiec lub gruźlica, ze względu na możliwość uczynnienia choroby.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, gdyż podczas leczenia metotreksatem notowano pojedyncze przypadki marskości wątroby bez wcześniejszego zwiększenia aktywności aminotransferaz.</p> <p><i>Czynność nerek</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) leczenie metotreksatem wymaga zachowania ostrożności i zastosowania mniejszych dawek ze względu na opóźnioną eliminację metotreksatu.</p> <p>Leczenie metotreksatem może być przyczyną pogorszenia czynności nerek ze zwiększeniem wartości wyników niektórych badań laboratoryjnych (stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego w surowicy) i ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem.</p>	<p>postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy ma wpływ cytostatyczny na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić zwiększone nasilenie objawów COVID-19. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów COVID-19 należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego CellCept. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić zwiększone nasilenie objawów COVID-19. U pacjentów z istotnymi klinicznie objawami COVID-19 należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego CellCept.</p> <p>Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących CellCept w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana leku CellCept na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowała normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących CellCept, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.</p> <p>Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących CellCept w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana leku CellCept na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem. Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwiną się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.</p> <p><b>Krew i układ odpornościowy</b></p> <p>Pacjentów otrzymujących produkt CellCept należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem produktu CellCept, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem CellCept w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych &lt;1,3 x 10<sup>3</sup>/μl), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu CellCept. Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA) u pacjentów leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem CellCept może doprowadzić do</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<p>Przyczyną tych zmian może być wytrącanie się metotreksatu i jego metabolitów w kanalikach nerkowych.</p> <p>Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim wypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit</i></p> <p>W razie wystąpienia wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej lub biegunki, krwawych wymiotów, czarnego zabarwienia stolca lub obecności krwi w stolcu, leczenie należy przerwać ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu wskutek perforacji jelit.</p> <p><i>Układ odpornościowy</i></p> <p>Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zagrażające życiu zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>, które może prowadzić do zgonu. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z objawami płucnymi.</p> <p>Ze względu na możliwe działanie na układ odpornościowy, metotreksat może fałszować wyniki badań immunologicznych i osłabiać odpowiedź na szczepienie. Szczepienia wykonywane w trakcie stosowania metotreksatu mogą okazać się nieskuteczne.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia u pacjentów leczonych metotreksatem nie należy stosować żywych szczepionek.</p> <p><i>Czynność płuc</i></p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.</p> <p>Powikłania płucne (wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc z takimi objawami, jak kaszel (również suchy), gorączka, złe samopoczucie ogólne, ból w klatce piersiowej, duszność, niedotlenienie i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym) lub niespecyficzne zapalenie tkanki płucnej występujące podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany, które mogą prowadzić do zgonu. W badaniach wycinków tkanki płucnej stwierdzano różne zmiany (np. obrzęk śródmiąższowy, nacieki komórek jednojądrzastych lub ziarniniaki nieserowaciejące). Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, leczenie metotreksatem należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć dokładne badania w celu wykluczenia podłoża zapalnego i nowotworowego. Wywołane działaniem metotreksatu choroby płuc mogą rozwinąć się w dowolnym czasie leczenia, nie zawsze są odwracalne i opisywano ich przypadki po zastosowaniu małej dawki 7,5 mg na tydzień.</p> <p>Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi</p>	<p>ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem CellCept można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucania przeszczepu.</p> <p>Należy poinformować pacjentów otrzymujących produkt CellCept o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.</p> <p>Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem CellCept. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek. Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.</p> <p><b>Przewód pokarmowy</b></p> <p>Podawanie produktu CellCept było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, CellCept powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.</p> <p>CellCept jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.</p> <p><b>Interakcje</b></p> <p>Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny, na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki), należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie MPA w osoczu oraz skuteczność produktu CellCept. Przy zmianie leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczeniem antybiotykami, dodaniem lub odstawieniem leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.</p> <p>Nie należy podawać produktu leczniczego CellCept jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.</p> <p>Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p>U osób w podeszłym wieku, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<p>chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.</p> <p><i>Skóra i tkanka podskórna</i></p> <p>Jednorazowe lub wielokrotne podawanie metotreksatu powodowało ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze odzielanie się naskórka (zespół Lyella).</p> <p>Skórne zmiany łuszczykowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i jednoczesnego podawania metotreksatu. Podczas stosowania metotreksatu może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię lub oparzenie słoneczne (tzw. „reakcja z przypominienia”).</p> <p>Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zakażeniami. Jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaniem lub potwierdzonym laboratoryjnie zespołem niedoboru odporności.</p> <p><i>Nowotwory</i></p> <p>Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które w niektórych przypadkach ustępowały po przerwaniu leczenia metotreksatem. Jeśli u pacjenta rozwinie się chłoniak, należy przede wszystkim przerwać stosowanie metotreksatu i tylko w razie nieustąpienia powikłania wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p><i>Układ nerwowy</i></p> <p>Dożylne podawanie metotreksatu może spowodować wystąpienie ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii (nieprawidłowych zmian w mózgu) prowadzących do zgonu.</p> <p>Opisywano również przypadki leukoencefalopatii u pacjentów otrzymujących metotreksat doustnie.</p> <p><i>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</i></p> <p>Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych.</p> <p><i>Suplementacja kwasu foliowego</i></p> <p>Niedobór kwasu foliowego może zwiększyć toksyczność metotreksatu (patrz punkt 4.5).</p> <p>Szczególne informacje dotyczące leczenia nowotworów</p> <p>Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty w dziedzinie onkologii, doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej, w tym metotreksatu.</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i></p>	<p><b>Działanie teratogenne</b></p> <p>Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na MMF w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu produkt CellCept jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem CellCept. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.</p> <p><b>Antykoncepcja</b></p> <p>Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem CellCept, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji, chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.</p> <p><b>Materiały edukacyjne</b></p> <p>Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz</p> <p>powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.</p> <p><b>Dodatkowe środki ostrożności</b></p> <p>Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu.</p> <p><b>Zawartość sodu</b></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



	<b>Metotreksat</b> <b>(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</b>	<b>Mykofenolan mofetylu</b> <b>(ChPL CellCept 2022)</b>
	<p>W leczeniu choroby nowotworowej podawanie metotreksatu należy kontynuować tylko wtedy, gdy możliwa korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego.</p> <p>U pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną metotreksat może wywoływać ból w lewym nadbrzuszu (zapalenie torebki śledziony na skutek rozpadu komórek białaczkowych).</p> <p>Należy pamiętać, że stosowanie produktów leczniczych o działaniu mielotoksycznym, a także napromienianie obejmujące szpik kostny, może spowodować zmniejszenie rezerwy szpikowej. Skutkiem tego możliwe jest zwiększenie wrażliwości szpiku na działanie metotreksatu i nasilone hamowanie czynności układu krwiotwórczego. W razie konieczności podczas długotrwałego leczenia metotreksatem należy wykonywać badanie szpiku.</p> <p>Podczas długotrwałego stosowania metotreksatu należy wykonywać, jeśli to konieczne, biopsje szpiku.</p> <p><i>Układ nerwowy</i></p> <p>U pacjentów poddawanych wcześniej napromienianiu czaszki opisywano rozwój leukoencefalopatii po podawaniu metotreksatu drogą dożylną. Przewlekła leukoencefalopatia występowała również u pacjentów bez wcześniejszego napromieniania czaszki, którzy otrzymywali wielokrotne duże dawki metotreksatu razem z folinianem wapnia. Wykazano, że jednoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe leczenie metotreksatem zwiększa częstość leukoencefalopatii (patrz także punkt 4.8).</p> <p>Po podaniu dokanałowym należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy neurotoksycznego działania metotreksatu (uszkodzenie OUN, podrażnienie mózgu, przemijające lub trwałe porażenie, encefalopatia).</p> <p>Obserwowano przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych o różnym nasileniu, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar, u pacjentów (głównie młodzieży i młodych dorosłych) otrzymujących dokanałowo metotreksat w skojarzeniu z cytarabiną podawaną dożylnie.</p> <p>Podczas leczenia metotreksatem w dużych dawkach obserwowano objawy przemijającego ostrego zespołu neurologicznego, który może objawiać się zaburzeniami zachowania, miejscowymi objawami czuciowo-ruchowymi (włącznie z przemijającą utratą wzroku) i nieprawidłowymi odruchami. Dokładna przyczyna takich zaburzeń nie jest znana.</p> <p><i>Nowotwory</i></p> <p>U pacjentów z szybko rozwijającymi się guzami metotreksat, tak jak inne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym, może powodować zespół rozpadu guza. Powikłaniu temu można zapobiec lub je złagodzić przez wdrożenie odpowiedniego farmakologicznego postępowania podtrzymującego.</p> <p>Nie dowiedziono dotąd korzyści ze stosowania schematów terapeutycznych zawierających duże dawki metotreksatu w leczeniu chorób nowotworowych spoza zatwierdzonych wskazań.</p>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<p><i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i zaburzenia kości</i></p> <p>Radioterapia stosowana w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.</p> <p><i>Zalecane badania i środki bezpieczeństwa</i></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi;</li> <li>- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa);</li> <li>- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy;</li> <li>- badania czynności nerek (jeśli to konieczne, z oznaczeniem klirensu kreatyniny);</li> <li>- serologiczna diagnostyka zapalenia wątroby (typu A, B, C);</li> <li>- badanie w celu wykluczenia gruźlicy (jeśli to wskazane klinicznie)</li> <li>- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.</li> </ul> <p>Wskazane może być badanie czynności płuc, jeśli u pacjenta podejrzewa się chorobę płuc lub jeśli dostępne są odpowiednie odniesieniowe wyniki pierwszego badania.</p> <p>Konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia metotreksatu w surowicy, zależnie do stosowanej dawki lub schematu leczenia, zwłaszcza w trakcie i po zakończeniu terapii metotreksatem w dużej dawce (patrz także punkt 4.9). Można w ten sposób znacząco zmniejszyć działanie toksyczne i śmiertelność związaną z leczeniem metotreksatem.</p> <p>Szczególnie uważnie należy kontrolować stan pacjentów po wcześniejszej terapii cisplatyną, z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem, niedrożnością przewodu pokarmowego, odwodnionych, ze zmniejszonym pH moczu lub z zaburzeniami czynności nerek, gdyż istnieje u nich ryzyko zwiększonego stężenia metotreksatu lub stężenie to zmniejsza się z opóźnieniem.</p> <p>U niektórych pacjentów stwierdza się również opóźnione wydalanie metotreksatu nawet bez zauważalnych przyczyn. Ważne, aby zidentyfikować pacjentów, u których stężenie metotreksatu mogło zwiększyć się w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia metotreksatem, w przeciwnym razie jego toksyczne działanie może być nieodwracalne.</p> <p>Po terapii metotreksatem (w dawce od 100 mg/m<sup>2</sup> pc.) należy przeprowadzić ochronne (ratunkowe) leczenie folinianem wapnia. Zależnie od podawanej dawki metotreksatu i czasu trwania infuzji, konieczne mogą być różne dawki folinianu wapnia w celu zapobiegania ciężkim toksycznym działaniom niepożądanym po zastosowaniu metotreksatu.</p> <p>Ratunkowe podawanie folinianu wapnia należy rozpocząć w ciągu 42 do 48 godzin po podaniu metotreksatu. Stężenie metotreksatu w surowicy należy skontrolować co najmniej po 24, 48 i 72 godzinach i, w razie konieczności, kontynuować oznaczenia w celu ustalenia, jak długo trzeba podawać folinian wapnia.</p> <p>Podczas leczenia metotreksatem należy stale (od kontroli codziennej do jednego oznaczenia w tygodniu) kontrolować morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi i leukocytów.</p>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



**Metotreksat**  
(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)

**Mykofenolan mofetylu**  
(ChPL CellCept 2022)

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem dużej dawki metotreksatu liczba leukocytów i płytek krwi powinna być powyżej minimalnych wartości określonych w odpowiednim schemacie leczenia (leukocytów od 1000 do 1500/ $\mu$ l, zaś płytek krwi od 50 000 do 100 000/ $\mu$ l).

Nadir liczby krążących leukocytów, neutrofilów i płytek krwi występuje na ogół od 5 do 13 dni po dożylnym podaniu metotreksatu (powrót do wartości prawidłowych następuje po 14-28 dniach). Leukopenia i neutropenia mogą sporadycznie mieć dwie fazy: pierwszą w dniach od 4. do 7. oraz drugą po 12-21 dniach.

Należy regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek oraz wykonywać badanie moczu.

U 13-20% pacjentów leczonych metotreksatem stwierdza się przemijające, 2-3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferaz, które zazwyczaj nie jest podstawą do zmiany schematu leczenia. Jednak utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może być objawem ciężkiego toksycznego działania na wątrobę. Jeśli zwiększona aktywność enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia. U pacjentów z długotrwałymi zaburzeniami czynności wątroby należy odstawić metotreksat. Ocena aktywności enzymów nie pozwala na wiarygodne prognozowanie morfologicznych zmian w wątrobie, tzn. nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz może rozwinąć się zwłóknienie lub (rzadziej) marskość wątroby, wykrywane w badaniu histologicznym.

W celu wczesnego wykrycia możliwych zaburzeń wydalania metotreksatu, zaleca się skontrolowanie stężenia kreatyniny, mocznika i elektrolitów w 2. i 3. dniu stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza w dużej dawce.

W razie stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (tj. znaczące działania niepożądane po poprzednim leczeniu metotreksatem lub zatrzymanie moczu), należy oznaczyć klirens kreatyniny. Zastosowanie dużych dawek metotreksatu (>100 mg/m<sup>2</sup> pc.) jest możliwe tylko przy prawidłowym stężeniu kreatyniny (klirens kreatyniny >80 mg/ml), patrz punkty 4.2 i 4.3.

Ponieważ metotreksat wydalany jest głównie przez nerki, opóźnienie wydalania (którego można spodziewać się przy zmniejszonym klirensie kreatyniny) może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Jeśli wartość klirensu kreatyniny jest zwiększona, dawkę metotreksatu należy zmniejszyć. Nie należy stosować średnich i dużych dawek metotreksatu, jeśli klirens jest mniejszy niż 60 ml/min (patrz punkty 4.2 i 4.3). Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem przy pH moczu mniejszym niż 7,0. Przez co najmniej 24 godziny od rozpoczęcia stosowania metotreksatu należy badać alkaliczność moczu poprzez powtarzane pomiary pH (wartości  $\geq$ 6,8).

Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, leczenia metotreksatem nie należy rozpoczynać. Zaburzenia czynności nerek lub graniczna czynność nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymagają częstszego badania, zwłaszcza wtedy, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze,

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Metotreksat**  
(ChPL *Methotrexat-Ebewe 2021*)

**Mykofenolan mofetylu**  
(ChPL *CellCept 2022*)

które mogą zaburzać jego wydalanie, powodować uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy.

Podczas infuzji metotreksatu należy kontrolować wydalanie i pH moczu. Jeśli metotreksat stosowany jest w dużej dawce, bezwzględnie konieczne jest dożylne podawanie wystarczającej ilości płynów oraz zapewnienie pH moczu  $\geq 7$  (alkalizacja moczu) w celu zmniejszenia toksycznego działania na nerki i zapobieganiu rozwojowi niewydolności nerek.

Należy codziennie badać jamę ustną i gardło w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów poddawanych uprzednio intensywnym naświetlaniom, w gorszym stanie ogólnym, a także w młodym lub podeszłym wieku. Częstsze kontrole mogą być konieczne:

- na początku leczenia
- po zmianie dawki metotreksatu
- w sytuacjach zwiększonego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (tj. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podawanie dodatkowych leków lub zwiększenie dawki innych leków jednocześnie stosowanych, np. NLPZ).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie metotreksatem dzieci wymaga szczególnej ostrożności i powinno przebiegać według schematów opracowanych dla tej grupy pacjentów.

U dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfatyczną dożylne stosowanie metotreksatu w średniej dawce (1 g/m<sup>2</sup> pc.) może mieć ciężkie działanie neurotoksyczne (powodować uszkodzenie układu nerwowego), objawiające się zazwyczaj uogólnionymi lub częściowymi napadami drgawkowymi. U pacjentów z takimi objawami w badaniach z zastosowaniem obrazowania obserwowano leukoencefalopatię i (lub) zwapnienia w małych naczyniach.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Stosowanie metotreksatu u osób w podeszłym wieku również wymaga ostrożności. Należy często badać, czy nie występują u nich wczesne objawy toksyczności.

Nie oceniono w pełni farmakologii klinicznej metotreksatu u osób w podeszłym wieku. Dawkę metotreksatu należy dostosować do osłabionej na skutek wieku pacjenta czynności wątroby i nerek. Dla pacjentów w starszym wieku (od 55 r.ż.) opracowano częściowo zmodyfikowane schematy leczenia, np. ostrej białaczki limfoblastycznej.

Płodność

Informowano, że u ludzi w czasie leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu metotreksat powoduje zaburzenia płodności, oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki, wpływając na spermatogenezę i oogenezę w okresie podawania.

Ze względu na ryzyko działania genotoksycznego pacjenci leczeni metotreksatem nie powinni planować ojcostwa podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Metotreksat**  
(ChPL *Methotrexat-Ebewe 2021*)

**Mykofenolan mofetylu**  
(ChPL *CellCept 2022*)

przyjmowania metotreksatu. Powinni oni uzyskać poradę dotyczącą możliwości konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Kobiety planujące ciążę powinny zostać skierowane przed rozpoczęciem leczenia metotrexatem do poradni genetycznej.

**Antykoncepcja**

U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Przed zastosowaniem metotreksatu należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Kobiety i mężczyźni leczeni metotrexatem powinni w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu stosować skuteczną antykoncepcję.

**Szczególne informacje dotyczące leczenia łuszczycy**

Metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają dostateczne doświadczenie w jego stosowaniu.

**Szczególne ostrzeżenia**

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania.

Lekarz przepisujący lek powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że produkt leczniczy Metotrexat-Ebewe (metotreksat) należy przyjmować tylko raz w tygodniu.

Pacjenta należy pouczyć, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień, a omyłkowe przyjmowanie codziennie zalecanej tygodniowej dawki metotreksatu powodowało toksyczne działanie zakończone zgonem. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, na skutek omyłkowego podawania codziennie tygodniowej dawki metotreksatu.

**Toksyczność**

Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (z ryzykiem zgonu) metotreksat należy stosować tylko w przypadku łuszczycy o ciężkim, przewlekłym i powodującym inwalidztwo przebiegu, niereagującej odpowiednio na inne metody leczenia.

**Czynność wątroby**

Przewlekła hepatotoksyczność występowała zazwyczaj po długotrwałym (na ogół po co najmniej 2 latach) i po podaniu całkowitej dawki skumulowanej >1,5 g. W badaniach z udziałem pacjentów z łuszczycą wykazano, że działanie toksyczne na wątrobę wiąże się z całkowitą dawką skumulowaną i nasila je nadużywanie alkoholu, otyłość, cukrzyca i zaawansowany wiek. W biopsjach wątroby pobranych po długotrwałym stosowaniu metotreksatu stwierdzano zmiany histologiczne, opisywano również zwłóknienie i marskość.

**Czynność nerek**

W obecności czynników ryzyka (tj. zaburzenia czynności nerek, nawet graniczne) nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na możliwość nasilenia działania toksycznego.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Metotreksat**  
(ChPL *Methotrexat-Ebewe 2021*)

**Mykofenolan mofetylu**  
(ChPL *CellCept 2022*)

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń czynności tego narządu można spodziewać się zwiększonego, dłużej utrzymującego się stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak ciężkie zaburzenia czynności nerek (aż do ostrej niewydolności nerek). Istnieją doniesienia o wystąpieniu ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem, po zastosowaniu razem z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

**Stosowanie u osób w podeszłym wieku**

Notowano przypadki zgonów w wyniku omyłkowego codziennego przyjmowania przez pacjentów (zwłaszcza w podeszłym wieku) tygodniowej dawki metotreksatu. Ponadto należy często kontrolować, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, czy nie występują wczesne objawy działania toksycznego. Dawkę metotreksatu należy dostosować ze względu na starszy wiek i zmniejszoną czynność wątroby i nerek.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Leczenie metotreksatem dzieci i młodzieży powinien rozpoczynać i kontrolować specjalista z odpowiednim doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób objętych wskazaniami do stosowania.

Specjalna uwaga

Należy unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy przemyć dużą ilością wody.

**Zalecane badania i środki bezpieczeństwa**

Stan pacjentów leczonych metotreksatem należy ściśle kontrolować (włącznie z odpowiednim nawodnieniem, alkalizacją moczu, oznaczeniem stężenia metotreksatu w surowicy i oceną czynności nerek) w celu możliwie szybkiego rozpoznania objawów zatrucia.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), stężenie bilirubiny
- stężenie albuminy w surowicy
- badania czynności nerek (z klirensiem kreatyniny w razie konieczności)
- serologiczne badanie zapalenia wątroby (typu A, B, C)
- wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne).
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (w razie konieczności)

Podczas leczenia (co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, potem w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta mniej-

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Metotreksat**  
(ChPL *Methotrexat-Ebewe 2021*)

**Mykofenolan mofetylu**  
(ChPL *CellCept 2022*)

więcej co miesiąc. Częstsze badania kontrolne mogą być konieczne podczas zmiany dawki lub w razie stwierdzenia zwiększonego stężenia metotreksatu.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.

3. Kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych

U 13%–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- lub trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy mogą wskazywać na ciężką hepatotoksyczność.

Diagnostyka enzymatyczna nie pozwala na wiarygodne prognozowanie rozwoju widocznych morfologicznie skutków działania toksycznego na wątrobę, tzn. rozpoznawalne tylko w badaniu histologicznym zwłóknienie wątroby lub (rzadziej) marskość wątroby mogą występować nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz. Jeśli zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwy w leczeniu. Najcięższe postacię łuszczycy – patrz także punkt 6 „Biopsja wątroby”.

4. Biopsja wątroby

Przed podjęciem decyzji, czy wykonywać biopsję wątroby należy rozważyć zasadność zastosowania alternatywnych metod (np. oznaczenia propeptydu prokolagenu typu III), biorąc pod uwagę aktualne krajowe wytyczne oraz sytuację danego pacjenta.

W przypadku dłuższego leczenia metotreksatem cięższych postaci łuszczycy należy wykonać biopsję wątroby ze względu na możliwość działania hepatotoksycznego.

Dowodzono jej przydatności w różnicowaniu pacjentów z prawidłowym i zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi, biopsja wątroby nie jest konieczna przed uzyskaniem dawki skumulowanej wynoszącej 1,0 do 1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Główne kryteria:

- nadużywanie alkoholu w wywiadzie
- utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- choroba wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metotreksat (ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)	Mykofenolan mofetylu (ChPL CellCept 2022)
<p>- obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby</p> <p>Wtórne kryteria (o możliwym mniejszym znaczeniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cukrzyca</li> <li>- otyłość</li> </ul> <p>- wcześniejsza ekspozycja na produkty lecznicze lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę</p> <p>U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji na początku leczenia metotreksatem lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia. Ponieważ niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, pierwszą biopsję można opóźnić do czasu zakończenia tej wstępnej fazy. Biopsję należy wykonać, gdy planowane jest dłuższe leczenie.</p> <p>Powtarzane biopsje wątroby są zalecane po uzyskaniu dawki skumulowanej 1,0 do 1,5 g.</p> <p>W ciężkich postaciach reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów ryzyko działania hepatotoksycznego stanowią wiek pacjenta na początku leczenia metotreksatem i czas trwania terapii. Utrzymujące się zmiany wyników badań czynności wątroby mogą poprzedzać rozwój zwłóknienia lub marskości u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Przed rozpoczęciem leczenia biopsję należy wykonać tylko u pacjentów z podejrzeniem istniejącej choroby wątroby.</p> <p>Wykonanie biopsji wątroby w trakcie leczenia zaleca się u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby, które utrzymują się w czasie leczenia metotreksatem lub po jego zakończeniu.</p> <p>W razie stwierdzenia umiarkowanego zwłóknienia lub marskości, stosowanie metotreksatu należy przerwać, a nieznaczne zwłóknienie jest wskazaniem do powtórzenia biopsji po 6 miesiącach.</p> <p>Biopsja wątroby nie jest konieczna u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w podeszłym wieku</li> <li>- z ostrą chorobą</li> <li>- z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji (np. niestabilnych krążeniowo, z zaburzeniami krzepnięcia)</li> <li>- ze złym rokowaniem</li> </ul> <p>Dla podejmowania decyzji o leczeniu kluczowe znaczenie ma odpowiednie monitorowanie przez lekarza zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi.</p> <p>5. Kontrolowanie czynności nerek/stężenia kreatyniny w surowicy</p> <p>W razie zwiększenia stężenia kreatyniny należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksatu nie należy stosować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min.</p>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

<b>Metotreksat</b> <b>(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</b>	<b>Mykofenolan mofetylu</b> <b>(ChPL CellCept 2022)</b>
<p>W przypadku granicznej czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) należy zwiększyć częstość i dokładność kontroli, zwłaszcza gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą działać szkodliwie na układ krwiotwórczy.</p> <p>6. Zebranie wywiadu w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc, a w razie konieczności badanie ich czynności w razie podejrzenia choroby płuc (np. śródmiąższowego zapalenia płuc), zwłaszcza jeśli istnieją istotne wartości referencyjne od pierwszego badania.</p> <p>Częstsze badania kontrolne są konieczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w początkowej fazie leczenia</li> <li>- podczas zwiększania dawki</li> <li>- gdy zwiększa się ryzyko podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (np. w wyniku odwodnienia, zaburzeń czynności nerek, podawania lub zwiększenia dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, takich jak NLPZ).</li> </ul> <p><b>Płodność i czynności rozrodcze</b></p> <p><b>Płodność</b></p> <p>Informowano, że u ludzi w czasie leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu metotreksat powoduje zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki, wpływając na spermatogenezę i oogenezę w okresie podawania – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia.</p> <p><b>Działanie teratogenne- ryzyko zaburzeń rozrodczości</b></p> <p>U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwy wpływ na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methotrexat-Ebewe należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzała płciowo, w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję.</p> <p><b>Dodatkowe informacje</b></p> <p>W trakcie leczenia metotreksatem należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześniej wykryć objawy zatrucia.</p> <p>Stosowanie cytostatyków u osób poddawanych szczepieniu żywymi szczepionkami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażenia. Dlatego u pacjentów leczonych metotreksatem należy unikać stosowania żywych szczepionek. Istnieją doniesienia o przypadkach ospy krowiej u leczonych metotreksatem pacjentów szczepionych przeciwko ospie.</p> <p>Cytostatyki mogą osłabiać powstawanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie.</p> <p>Produkt Methotrexat-Ebewe przed podaniem dokanałowym należy rozcieńczyć. Zalecane maksymalne stężenie wynosi 5 mg/ml.</p>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	<b>Metotreksat</b> <b>(ChPL Methotrexat-Ebewe 2021)</b>	<b>Mykofenolan mofetylu</b> <b>(ChPL CellCept 2022)</b>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	<p>Podczas stosowania tego produktu leczniczego konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.</p> <p>Produkt leczniczy zawiera około 3,74 mg sodu w fiolce 1 ml co odpowiada 0,19 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy zawiera około 18,7 mg sodu w fiolce 5 ml co odpowiada 0,95% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.</p> <p>Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.</p> <p>Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.</p>	<p>Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.</p>

Tabela 46. Opis komparatora – leki immunomodulujące – azatiopryna, cyklofosfamid.

	<b>Azatiopryna</b> <b>(ChPL Azathioprine VIS 2021)</b>	<b>Cyklofosfamid</b> <b>(ChPL Endoxan 2016)</b>
<b>Zagadnienia rejestracyjnej</b>		
<b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o. ul. Św. Elżbiety 6a 41-905 Bytom	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	Pozwolenie nr R/2328	R/2408
<b>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.1974 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014 r.	01.09.1993/14.06.1999/12.12.2008/18.12.2013
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany</b>	20.05.2021 r.	28.03.2016

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



	Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
<b>Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>		
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki immunosupresyjne – inne.	Leki immunosupresyjne
<b>Kod ATC</b>	L 04 AX01	L 01 AA 01
<b>Dostępne preparaty</b>	AZATHIOPRINE VIS, 50 mg, tabletki	ENDOXAN, 50mg, tabletki drażowane
<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	<p>Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym.</p> <p><b>Mechanizm działania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn;</li> <li>• ewentualne blokowanie grup –SH przez alkilację;</li> <li>• hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej;</li> <li>• uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.</li> </ul> <p>Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Azatiopryna jest pro-lekiem. <i>In vivo</i> jest szybko przekształcana nieenzymatycznie do pochodnych imidazolowych, wykazujących pewien efekt immunosupresyjny. Główny metabolit stanowi 6-merkaptopuryna, która jest enzymatycznie przekształcana do 6-tioguaniny, wewnątrzkomórkowego związku najistotniejszego dla efektu klinicznego.</p> <p>Na szybkość przemian wpływają osobnicze różnice aktywności enzymów.</p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p> <p>Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące. Do aktywacji cyklofosfamid potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Cyklofosfamid jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. U człowieka, po pojedynczym podaniu dożylnym znakowanego cyklofosfamid, występuje w ciągu 24 godzin znaczne zmniejszenie stężenia cyklofosfamid i jego metabolitów w surowicy, a wykrywalne stężenia leku utrzymują się w surowicy do 72 godzin.</p> <p>Lek jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega przemianie do postaci aktywnej <i>in vivo</i>.</p> <p>Średni okres półtrwania cyklofosfamid w surowicy wynosi 7 godzin u dorosłych oraz 4 godziny u dzieci.</p> <p>Cyklofosfamid i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.</p> <p>Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne.</p>
<b>Wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).</p> <p><b>W chorobach o podłożu autoimmunologicznym,</b></p>	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
Dawkowanie i sposób podawania	<p>takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy:</p> <p>a) choroby te są odporne na kortykosteroidy,</p> <p>b) kortykosteroidy są przeciwwskazane, lub</p> <p>c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.</p> <p>U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p><b>Do leczenia umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit</b> (ang. <i>inflammatory bowel disease</i>, IBD, jak choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.</p> <p><b>Po przeszczepieniu narządów</b></p> <p>takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.</p> <p>Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.</p> <p><i>Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci</i></p> <p>Dawkę dobową azatiopryny można podać jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i parametrów czynności szpiku kostnego (bez niebezpiecznego obniżenia liczby krwinek białych i płytek). Należy pamiętać o różnicach indywidualnych i występowaniu nadwrażliwości u około 0,3% populacji (patrz p.4.8).</p> <p>W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc /dobę, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc./dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzuceniem przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywno, nawet jeśli wymagane dawki leku są małe.</p> <p><i>Dawkowanie w innych wskazaniach</i></p> <p>W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc.</p>	<p>Białaczki</p> <p>Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.</p> <p>Chłoniaki złośliwe</p> <p>6. ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.</p> <p>Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak jajnika,</li> <li>• rak piersi,</li> <li>• drobnokomórkowy rak płuc,</li> <li>• neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),</li> <li>• mięsak Ewinga,</li> <li>• mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,</li> <li>• kostniakomięsak,</li> <li>• ziarniniak Wegenera.</li> </ul> <p>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</p> <p>Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka anemia aplastyczna,</li> <li>• ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa.</li> </ul> <p>Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu. Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami wątroby</i></p>
	Saphnelo™ (anifrolumab)	w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
	<p>Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc.</p> <p>Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azathioprine VIS. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.</p> <p><i>Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku</i></p> <p>U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego lek trzeba podawać przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Szczególną ostrożność należy zachować w razie kojarzenia azatiopryny z lekami immunosupresyjnymi o innym mechanizmie działania, takimi jak steroidy, cyklosporyna czy globulina antytymocytowa (ATG).</p> <p>Czasami, zwłaszcza po zastosowaniu większych dawek, u osób leczonych występują nudności, wymioty lub jądłowstręt. Objawy te można zmniejszyć przez podanie leku w podzielonych dawkach i po posiłku.</p> <p><i>Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby</i></p> <p>Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg /kg mc./dobę) i kontrolę czynności układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego (zakażenia, wybroczyny o nieznanym przyczynie, krwawienia lub inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego) lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku.</p>	<p>Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na zastosowaną dawkę produktu leczniczego.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.</p> <p>Cyklofosfamid i jego metabolity podlegają dializie, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zapewnienie stałych odstępów pomiędzy podawaniem cyklofosfamidu i dializą.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku, podczas monitorowania działań toksycznych i dostosowania dawki należy uwzględnić częstsze w tej populacji zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów oraz jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Osoby nadwrażliwe na 6-merkaptopurynę mogą być również nadwrażliwe na azatioprynę.</li> <li>Ciąża i okres karmienia piersią</li> <li>Leukopenia.</li> <li>Mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT).</li> </ul>	<p>Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;</li> </ul> <p>obturacyjną odpływem moczu.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Monitorowanie</b></p> <p>W czasie stosowania produktu leczniczego należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące. W razie obniżenia liczby</p>	<p>Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosfamidu i ich następstw podane poniżej i w innych punktach mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosfamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści.</p> <p><b>OSTRZEŻENIA</b></p> <p><b>Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia</b></p> <p>Leczenie cyklofosfamidem może wywoływać mielosupresję i znaczące zahamowanie</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
<p>leukocytów i (lub) płytek krwi poniżej granicy normy lub w razie wystąpienia innych niepożądanych objawów, tj. zakażenia, krwawienia, należy zmniejszyć dawkę.</p> <p>U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby.</p> <p><b>Niedobór metylotransferazy tiopuryny (TPMT)</b></p> <p>U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) w szpiku, może dochodzić do nasilonej mielosupresji (zahamowania czynności szpiku), którą potęguje jednoczesne stosowanie azatiopryny z olsalazyną, mesalazyną lub sulfosalazyną.</p> <p><b>Zespół Lescha-Nyhana</b></p> <p>Azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lescha-Nyhana). Zaburzony metabolizm leku u tych osób ogranicza działanie farmakologiczne i dlatego nie zaleca się stosowania azatiopryny u pacjentów z tym zespołem.</p> <p><b>Mutagenność z rakotwórczością lub rakotwórczość.</b></p> <p>U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, obejmującemu azatioprynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, w tym zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaka i innych), mięsaków (Kaposiego i innych) oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej regresji zespołu limfoproliferacyjnego.</p> <p>Z tego względu schemat leczenia zawierający kilka leków immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) należy stosować ostrożnie, ponieważ może prowadzić do zespołów limfoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie równocześnie podawanych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa</p> <p><b>Epsteina-Barr (EBV). Zespół aktywacji makrofagów.</b></p> <p>Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, która może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD), przy czym stosowanie azatiopryny może się wiązać ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie azatiopryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wywołujące MAS.</p> <p><b>Leki zwiotczające</b></p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i leków zwiotczających, takich jak atrakurium, rokuronium, cisatrakurium lub suksametonium</p>	<p>odpowiedzi immunologicznej. Mielosupresja wywołana przez cyklofosfamid może powodować leukopenię, neutropenię, trombocytopenię (związaną ze zwiększonym ryzykiem krwotoków) i anemię.</p> <p>Ciężka immunosupresja prowadziła do ciężkich zakażeń, czasem prowadzących do zgonu. Zgłaszano także występowanie sepsy i wstrząsu septycznego. Do zakażeń zgłaszanych w związku ze stosowaniem cyklofosfamidu należą zapalenia płuc, a także zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze. Zakażenia utajone mogą być reaktywowane. Ponowne uaktywnienie zakażeń zgłaszano dla różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniakowych i pasożytniczych. W przypadku zakażeń należy wdrożyć odpowiednie leczenie. W niektórych przypadkach neutropenii może być wskazana profilaktyka przeciw drobnoustrojom według oceny lekarza prowadzącego. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych.</p> <p>Cyklofosfamid należy stosować ze szczególną ostrożnością, jeśli w ogóle, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego i u pacjentów z ciężką immunosupresją.</p> <p>O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, cyklofosfamidu nie należy stosować u pacjentów z liczbą leukocytów mniejszą niż 2 500 komórek/mikrolitr (komórek/mm<sup>3</sup>) i (lub) liczbą płytek krwi mniejszą niż 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm<sup>3</sup>).</p> <p>U pacjentów, u których występuje lub rozwija się ciężkie zakażenie, leczenie cyklofosfamidem może nie być wskazane, powinno być przerwane lub należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.</p> <p>Ogólnie, zmniejszenie liczby krwinek we krwi obwodowej i liczby trombocytów oraz czas potrzebny na powrót tych parametrów do wartości prawidłowych mogą się zwiększać wraz ze zwiększeniem dawki cyklofosfamidu. Najmniejsza liczba leukocytów i trombocytów występuje zwykle w 1 i 2 tygodniu leczenia.</p> <p>Szpick kostny względnie szybko odzyskuje prawidłową czynność i ilości krwinek we krwi obwodowej ulegają normalizacji zwykle po około 20 dniach. Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego szczególnie u pacjentów, leczonych wcześniej i (lub) otrzymujących równocześnie chemioterapię i (lub) radioterapię.</p> <p>W trakcie leczenia u wszystkich pacjentów wskazane jest ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych krwi. Kontrolę liczby leukocytów należy przeprowadzać przed każdym podaniem leku oraz regularnie w trakcie leczenia (w odstępach co 5 do 7 dni w początkowym okresie leczenia i co 2 dni, jeśli liczba krwinek spadnie poniżej 3 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm<sup>3</sup>). Przed każdym podaniem leku i w odpowiednich odstępach po podaniu należy oznaczać liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny.</p> <p><b>Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe</b></p> <p>Podczas leczenia cyklofosfamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
<p>(znana również jako sukcyntylocholina) (patrz punkt 4.5). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anesteziolog powinien dowiedzieć się, czy pacjent przyjmuje azatioprynę.</p> <p><b>Laktoza</b></p> <p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>	<p>owrządzenie/ martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza. Działanie toksyczne na układ moczowy może być podstawą do przerwania leczenia. W przypadku zwłóknienia, krwawień lub powstania wtórnej zmiany nowotworowej konieczne może być usunięcie pęcherza (cystektomia). Zgłaszano przypadki toksycznego działania na układ moczowy prowadzące do śmierci. Działanie toksyczne na układ moczowy może wystąpić przy krótkotrwałym lub długotrwałym stosowaniu cyklofosfamidu. Zgłaszano krwotoczne zapalenie pęcherza po pojedynczych dawkach cyklofosfamidu. Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia lub leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza indukowanego cyklofosfamidem. Zapalenie pęcherza jest zwykle początkowo niebakteryjne. Wtórnie może wystąpić zakażenie bakteryjne. Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub korekta niedrożności dróg moczowych. Należy regularnie wykonywać badanie osadu moczu na obecność erytrocytów i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki. Cyklofosfamid należy stosować ostrożnie, jeśli w ogóle, u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych. Odpowiednie leczenie mesną i (lub) duże nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacznie zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest zapewnienie, żeby pacjent opróżniał pęcherz w regularnych odstępach. Krwiomocz ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem, ale może się utrzymywać dłużej. W przypadkach ciężkiego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zazwyczaj zachodzi konieczność przerwania leczenia cyklofosfamidem. Działanie cyklofosfamidu związane jest z nefrotoksycznością, w tym z martwicą kanalików nerkowych. W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego). Zgłaszano przypadki ze skutkiem śmiertelnym.</p> <p><b>Kardiotoksyczność , stosowanie u pacjentów z chorobami serca</b></p> <p>W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem prowadzącej do śmierci. Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdziu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego. Zgłaszano ostre działanie kardiotoksyczne przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu poniżej 20 mg/kg. U pacjentów poddanych schematom leczenia, w skład których wchodził cyklofosfamid, zgłaszano występowanie arytmii nadkomorowych (włączając migotanie i trzepotanie przedsionków), jak i arytmii komorowych (włączając znaczne wydłużenie QT związane z częstoskurczem komorowym), w połączeniu lub bez innych objawów kardiotoksyczności. Ryzyko wystąpienia toksycznego działania cyklofosfamidu na serce może ulec zwiększeniu na przykład w następstwie podania wysokich dawek cyklofosfamidu, u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i (lub) u pacjentów uprzednio lub równocześnie leczonych innymi substancjami kardiotoksycznymi. Zaleca się</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Azatiopryna**  
(ChPL Azathioprine VIS 2021)

**Cyklofosfamid**  
(ChPL Endoxan 2016)

zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

**Działanie toksyczne na płuca**

W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby wenookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca. Zgłoszono działanie toksyczne na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej. Chociaż częstość występowania działań toksycznych na płuca, towarzyszących leczeniu cyklofosfamidem, jest niska, rokowania dla pacjentów, u których one wystąpią są złe. Opóźnione wystąpienie objawów zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od początku leczenia cyklofosfamidem) wydaje się być związane ze szczególnie dużą śmiertelnością. Zapalenie płuc może rozwinąć się nawet w odstępie lat po leczeniu cyklofosfamidem. Ostre działanie toksyczne na płuca zgłoszono po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

**Wtórne nowotwory**

Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających. Zwiększone jest ryzyko raka dróg moczowych, jak również ryzyko mielodysplastycznych zmian, częściowo przechodzących w ostre białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym należą chłoniaki, rak tarczycy i mięsaki. W niektórych przypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego. Ryzyko wystąpienia raka pęcherza można znacznie zmniejszyć poprzez zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego.

**Choroba wenookluzyjna wątroby**

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD). Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloablacji) w okresie przygotowawczym do przeszczepu szpiku kostnego, w skład którego wchodzi cyklofosfamid w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfan lub inne środki, zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka wystąpienia VOLD. Po terapii cytoredukcyjnej, objawy kliniczne zazwyczaj rozwijają się od 1 do 2 tygodni po przeszczepie i charakteryzują się gwałtownym przyrostem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem i hiperbilirubinemią /żółtaczką. Tym niemniej, wykazano, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi okres małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu. Jako powikłanie VOLD może rozwinąć się zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek śmiertelny w następstwie VOLD związanej z przyjmowaniem cyklofosfamidu. Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD przy terapii cytoredukcyjnej dużymi dawkami należą:

- istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby,
- uprzednia radioterapia brzucha oraz

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Azatiopryna**  
(ChPL Azathioprine VIS 2021)

**Cyklofosfamid**  
(ChPL Endoxan 2016)

- obniżony stan sprawności pacjenta.

**Genotoksyczność**

Cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci. Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dane z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że ekspozycja oocytów w okresie rozwoju pęcherzyków może spowodować zmniejszenie częstości implantacji i żywych ciąż oraz zwiększone ryzyko uszkodzeń płodu. Efekt ten należy wziąć pod uwagę w przypadku planowania zapłodnienia lub zajścia w ciążę po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Dokładny czas rozwoju pęcherzyków u ludzi nie jest znany, ale może wynosić ponad 12 miesięcy. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji.

**Wpływ na płodność**

Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci. Rozwój bezpłodności wydaje się zależeć od dawki cyklofosfamid, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia. U niektórych pacjentów bezpłodność wywołana cyklofosfamidem może być nieodwracalna.

*Kobiety*

U znaczącego odsetka kobiet leczonych cyklofosfamidem dochodzi do braku miesiączki, przejściowego lub trwałego, powiązanego ze zmniejszonym wydzielaniem estrogenu i zwiększonym wydzielaniem gonadotropin. U starszych kobiet, w szczególności, zanik miesiączki może być trwały. W związku z leczeniem cyklofosfamidem zgłaszano także skąpe miesiączki. Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe i mają regularne miesiączki. Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego mogły następnie zachodzić w ciążę. Dziewczęta leczone cyklofosfamidem, u których po zakończeniu leczenia czynność jajników pozostała bez zmian, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnego wystąpienia menopauzy (zanik miesiączek przed ukończeniem 40 roku życia).

*Mężczyźni*

U mężczyzn leczonych cyklofosfamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia, które są zazwyczaj związane ze zwiększonym wydzielaniem gonadotropin, ale prawidłowym wydzielaniem testosteronu. U tych pacjentów nie stwierdza się zazwyczaj zaburzeń potencji i libido. Chłopcy leczeni cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe, ale może u nich wystąpić oligospermia lub azospermia. W pewnym stopniu może wystąpić atrofia jąder. Azospermia wywołana cyklofosfamidem jest u niektórych pacjentów odwracalna, aczkolwiek przywrócenie stanu

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
	<p>prawidłowego może trwać nawet kilka lat od zakończenia terapii. Mężczyźni tymczasowo bezpłodni w wyniku leczenia cyklofosfamidem mogli następnie płodzić dzieci.</p> <p><b>Reakcje anafilaktyczne , wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące</b></p> <p>W związku z podawaniem cyklofosfamidu, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci. Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące.</p> <p><b>Zaburzenia gojenia ran</b></p> <p>Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.</p> <p><b>ŚRODKI OSTROŻNOŚCI</b></p> <p><b>Utrata włosów</b></p> <p>Zgłaszano wypadanie włosów i może ono wystąpić z większą częstością przy stosowaniu większych dawek. Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia. Należy spodziewać się, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu podawania leku lub nawet w czasie stałego leczenia, ale mogą mieć inną strukturę i kolor.</p> <p><b>Nudności i wymioty</b></p> <p>Podawanie cyklofosfamidu może powodować nudności i wymioty. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwwymiotnych w celu zapobiegania i łagodzenia nudności i wymiotów. Spożycie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem.</p> <p><b>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</b></p> <p>Podawanie cyklofosfamidu może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.</p> <p><b>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek</b></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.</p> <p><b>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby</b></p> <p>Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę.</p> <p><b>Stosowanie u pacjentów po wycięciu nadnerczy</b></p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



	Azatiopryna (ChPL Azathioprine VIS 2021)	Cyklofosfamid (ChPL Endoxan 2016)
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	bd.	<p>Pacjenci z niewydolnością nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawki kortykosteroidów w przypadku narażenia na stres związany z działaniem toksycznym cytostatyków, w tym cyklofosfamid.</p> <p>Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu. Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## 10.8 Opis komparatora – inhibitory kalcyneuryny

Tabela 47. Opis komparatora – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna i takrolimus.

	Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lok. 27 01-909 Warszawa Polska	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
Zagadnienia rejestracyjne		Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/07/387/001</li> <li>• EU/1/07/387/002</li> <li>• EU/1/07/387/009</li> <li>• EU/1/07/387/014</li> <li>• EU/1/07/387/015</li> <li>• EU/1/07/387/016</li> </ul>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Cyclaid, 25 mg: 16878 Cyclaid, 50 mg: 16879 Cyclaid, 100 mg: 16880	Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/07/387/003</li> <li>• EU/1/07/387/004</li> <li>• EU/1/07/387/005</li> <li>• EU/1/07/387/006</li> <li>• EU/1/07/387/017</li> <li>• EU/1/07/387/018</li> <li>• EU/1/07/387/019</li> <li>• EU/1/07/387/020</li> </ul>
		Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/07/387/011</li> <li>• EU/1/07/387/012</li> <li>• EU/1/07/387/013</li> <li>• EU/1/07/387/021</li> <li>• EU/1/07/387/022</li> <li>• EU/1/07/387/023</li> </ul>
		Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/07/387/007</li> <li>• EU/1/07/387/008</li> <li>• EU/1/07/387/010</li> <li>• EU/1/07/387/024</li> <li>• EU/1/07/387/025</li> <li>• EU/1/07/387/026</li> </ul>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<b>Data</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2015	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwiecień 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2012
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	12.04.2021 r.	01.03.2022 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny	Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny
<b>Kod ATC</b>	L04AD01	L04AD02
<b>Dostępne preparaty</b>	Cyclaid, 25 mg, kapsułki miękkie Cyclaid, 50 mg, kapsułki miękkie Cyclaid, 100 mg, kapsułki miękkie	Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznym przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na aloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.</p> <p>Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.</p> <p>Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. <i>Hepatitis C Virus</i>) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną</p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Mechanizm działania Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin. Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach in vivo i in vitro. W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2,-3 oraz <math>\gamma</math>-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest przez przewód pokarmowy. Dostępny takrolimus ulega na ogół szybkiemu wchłanianiu. Advagraf w postaci o przedłużonym uwalnianiu takrolimusu ma przedłużony profil wchłaniania i maksymalne stężenie (Cmax) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 godzinach (tmax). Zakres wchłaniania jest zmienny i średnia dostępność biologiczna takrolimusu (dla Prograf kapsułki) wynosi 20% do 25% (zakres u poszczególnych dorosłych pacjentów od 6% do 43%). Po podaniu doustnym dostępność biologiczna produktu Advagraf zmniejszała się, gdy lek przyjmowano po posiłku. Stopień i szybkość wchłaniania produktu Advagraf zmniejszały się, jeżeli</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.</p> <p>Dzieci i młodzież: wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Wchłanianie</b></p> <p>Po doustnym podaniu cyklosporyny jej maksymalne stężenia we krwi są osiągane w czasie od 1 do 2 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po podaniu doustnym wynosi od 20 do 50%. Gdy cyklosporyna była podawana wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem wartości AUC i Cmax zmniejszyły się o około 13 i 33%. Zależność pomiędzy podaną dawką a narażeniem na cyklosporynę (AUC) jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych. Zmienność między pacjentami i zmienność wewnątrzosobnicza dotycząca AUC i Cmax wynosi około 10-20%. Produkt leczniczy w postaci roztworu i kapsułek elastycznych jest biorównoważny.</p> <p>Podawanie produktu leczniczego Cyclaid powoduje zwiększenie Cmax o 59% oraz zwiększenie dostępności biologicznej o około 29% w porównaniu z oryginalnym produktem leczniczym. Dostępne dane wskazują, że po zmianie leczenia z oryginalnego produktu leczniczego postaci kapsułek elastycznych na produkt leczniczy Cyclaid w postaci kapsułek miękkich w stosunku 1:1, minimalne stężenia we krwi pełnej są porównywalne i mieszczą się w żądanym zakresie stężeń terapeutycznych. Podawanie produktu leczniczego Cyclaid poprawia liniowość dawki w odniesieniu do pola pod krzywą (AUCB). Zapewnia to bardziej stabilny profil wchłaniania przy mniejszym wpływie jednocześnie spożywanych posiłków lub rytmu dziennego niż w przypadku oryginalnego produktu leczniczego.</p> <p><b>Dystrybucja</b></p> <p>Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.</p> <p><b>Metabolizm</b></p> <p>Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. Wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne (o nasileniu stanowiącym maksymalnie jedną dziesiątą działania leku w postaci niezmienionej).</p> <p><b>Eliminacja</b></p>	<p>przyjmowano go w czasie posiłku. Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu i dlatego można rozpocząć doustne leczenie produktem Advagraf. Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym skutecznym stężeniem produktu Advagraf w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.</p> <p><b>Dystrybucja</b></p> <p>U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym można opisać jako dwufazową. W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (&gt; 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną α-1. Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym obliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1300 litrów (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l.</p> <p><b>Metabolizm</b></p> <p>Takrolimus jest metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4. Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, z których tylko jeden wykazywał w warunkach in vitro działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne bądź nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.</p> <p><b>Eliminacja</b></p> <p>Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosił 2,25 l/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. Uważa się, że czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu, lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu. Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego <sup>14</sup>C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem z żółcią, które jest główną drogą eliminacji.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
	<p>Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalane jest w moczu, tylko 1% dawki wydalany jest w moczu w postaci niezmienionej.</p> <p>Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po transplantacji nerki wyniósł około 11 godzin, mieszcząc się w zakresie od 4 do 25 godzin.</p> <p><b>Szczególne populacje pacjentów</b></p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>W badaniu z udziałem pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, klirens układuwy stanowił około dwie trzecie średniego klirensu układowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mniej niż 1% podanej dawki jest usuwane za pomocą dializy.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2- do 3-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. W badaniu z udziałem pacjentów z ciężką chorobą wątroby i marskością wątroby potwierdzoną w biopsji okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 20,4 godz. (zakres od 10,8 do 48,0 godz.) w porównaniu z 7,4 do 11,0 godz. u osób zdrowych.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Dane farmakokinetyczne pochodzące od dzieci i młodzieży, którym podawano cyklosporynę są bardzo ograniczone. U 15 pacjentów w wieku 3-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny z krwi pełnej po podaniu dożylnym cyklosporyny wyniósł 10,6±3,7 ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą radioimmunologiczną- RIA Cyclo- trac). W badaniu z udziałem 7 pacjentów w wieku 2-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny wynosił od 9,8 do 15,5 ml/min/kg mc. U 9 pacjentów w wieku 0,65-6 lat po przeszczepieniu wątroby klirens wyniósł 9,3±5,4 ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą HPLC). W porównaniu z populacją pacjentów dorosłych po przeszczepieniu, różnice w biodostępności występujące u dzieci są porównywalne do tych obserwowanych u osób dorosłych.</p> <p><b>Przeszczepianie</b></p> <p><i>Przeszczepianie narządów miękkich</i></p> <p>Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miękkich.</p> <p>Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.</p> <p><i>Przeszczepianie szpiku</i></p> <p>Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.</p>	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.</p> <p>Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.</p>
<b>Wskazanie</b>		

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
	Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i> ).	
	<b>Wskazania pozatransplantacyjne</b>	
	<b>Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</b>	
	Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.	
	Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.	
	<b>Zespół nerczycowy</b>	
	Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.	
	Produkt leczniczy Cycloid może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.	
	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>	
	Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.	
	<b>Łuszczyca</b>	
	Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.	
	<b>Atopowe zapalenie skóry</b>	
	Produkt leczniczy Cycloid jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.	
	<b>Dawkowanie</b>	
	Podane zakresy dawek dotyczące podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki.	
	Dawki dobowe produktu leczniczego Cycloid należy podawać w 2 dawkach podzielonych, w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Cycloid był podawany zgodnie ze stałym planem w odniesieniu do pory dnia i posiłków.	
	Produkt leczniczy Cycloid powinien być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.	
	<i>Przeszczepianie narządów</i>	
	<i>Przeszczepianie narządów miąższowych</i>	
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>		Dawkowanie Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Advagraf podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Advagraf należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, „Monitorowanie stężenia leku”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.  U pacjentów po przeszczepieniu nerki i pacjentów po przeszczepieniu wątroby leczonych takrolimusem de novo wartość AUC <sub>0-24</sub> w 1. dniu leczenia produktem Advagraf była odpowiednio 30% i 50% mniejsza niż w przypadku stosowania kapsułek o szybkim uwalnianiu (Prograf) w analogicznych dawkach. Od 4. dnia leczenia ogólnoustrojowa ekspozycja na lek

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>Leczenie produktem Cyclaid należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją od dawki 10 do 15 mg/kg mc. w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobowa i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.</p> <p>Jeżeli Cyclaid jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).</p> <p><u>Przeszczepianie szpiku</u></p> <p>Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu cyklosporyny w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Cyclaid w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.</p> <p>Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.</p> <p>Jeżeli produkt leczniczy Cyclaid jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.</p> <p>Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Cyclaid lub dożylnie podanie cyklosporyny może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.</p> <p>U niektórych pacjentów, po zaprzestaniu stosowania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą od 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Cyclaid.</p> <p><u>Wskazania pozatransplantacyjne</u></p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego Cyclaid w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych:</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. <i>estimated glomerular</i></p>	<p>wyrażona najmniejszym skutecznym stężeniem takrolimusu jest porównywalna dla obu postaci farmaceutycznych, zarówno u pacjentów po przeszczepieniu nerki jak i wątroby. W czasie leczenia produktem Advagraf zaleca się staranne i częste kontrolowanie najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek bezpośrednio po przeszczepieniu jest wystarczająca. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Advagraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.</p> <p>W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymywać immunosupresję. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.</p> <p><u>Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki</u></p> <p>Leczenie produktem Advagraf należy rozpocząć od dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Zazwyczaj dawki produktu Advagraf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować Advagraf w monoterapii. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu mogą spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne mogą być dalsze dostosowania dawki.</p> <p><u>Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby</u></p> <p>Leczenie produktem Advagraf należy rozpocząć od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć od około 12 do 18 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego. Zazwyczaj dawki produktu Advagraf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować Advagraf w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.</p> <p><u>Zmiana leczenia z produktu Prograf na leczenie produktem Advagraf</u></p> <p>U pacjentów z przeszczepem alogenicznym, u których wymagana jest zmiana leczenia produktem Prograf kapsułki, przyjmowanym dwa razy na dobę, na leczenie produktem Advagraf przyjmowanym raz na dobę, podstawowa dawka dobową powinna pozostać w stosunku 1:1 (mg:mg). Advagraf należy przyjmować rano. U stabilnych pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktu Prograf kapsułki (przyjmowanym dwa razy na dobę) na leczenie produktem Advagraf (przyjmowanym raz na dobę) przy dawce dobowej pozostającej w stosunku 1:1 (mg:mg), ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus (AUC<sub>0-24</sub>) w przypadku stosowania produktu Advagraf jest o około 10% mniejsza niż w czasie stosowania produktu Prograf. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi (C<sub>24</sub>) a ogólnoustrojową ekspozycją na lek (AUC<sub>0-24</sub>) dla produktów Advagraf i Prograf jest podobna. Jeżeli zmienia się leczenie produktem Prograf kapsułki na leczenie produktem Advagraf, należy oznaczyć najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi przed</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p><i>filtration rate</i>) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Cyclaid może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Cyclaid o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cyclaid. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Cyclaid należy przerwać.</p> <p>Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.</p> <p>Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia, a podczas terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.</p> <p>We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Cyclaid jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji produktu w postaci zaburzeń czynności nerek).</p> <p>Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożylnej będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.</p> <p>Całkowita dawka dobową nigdy nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę produktu.</p> <p>U pacjentów, u których po upływie określonego czasu (szczegółowe informacje, patrz niżej) nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne</p> <p>z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania, leczenie produktem leczniczym Cyclaid należy przerwać.</p> <p><i>Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</i></p>	<p>zmianą leczenia i w ciągu 2 tygodni po zmianie terapii. Następnie należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować dawkę, aby utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na lek. Należy tak dostosować dawkę, aby mieć pewność, że podobna ogólnoustrojowa ekspozycja na lek pozostała utrzymana.</p> <p><u>Zmiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem</u></p> <p>Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie produktem Advagraf można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na takrolimus należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.</p> <p><u>Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego</u></p> <p>W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Advagraf.</p> <p><u>Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu nerki lub wątroby</u></p> <p>W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na terapię produktem Advagraf stosowanym raz na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej odpowiednio w przeszczepieniu nerki i wątroby w profilaktyce odrzucania przeszczepu. Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca U dorosłych pacjentów po zmianie terapii na stosowanie produktu Advagraf leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,15 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano.</p> <p><u>Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu innych narządów</u></p> <p>Pomimo że nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Advagraf u pacjentów po przeszczepieniach płuc, trzustki lub jelita, produkt Prograf stosowano u pacjentów po przeszczepieniu płuc w doustnej dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.</p> <p><u>Monitorowanie stężenia leku</u></p> <p>Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucania i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów, wspomaganą monitorowaniem najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>Do wywołania remisji zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w 2 dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka</p> <p>i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć przez pewien czas do 7 mg/kg mc. na dobę.</p> <p>Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych od 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli monoterapia produktem leczniczym Cycloid nie jest wystarczająca. Po 3 miesiącach dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszyć do wielkości odpowiadającej najmniejszej skutecznej dawce.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.</p> <p>Przed podaniem leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zakaźne przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka.</p> <p><i>Zespół nercycowy</i></p> <p>Aby wywołać remisję, zalecaną dawkę dobową należy podawać w 2 podzielonych dawkach doustnych.</p> <p>Jeśli czynność nerek (z wyjątkiem białkomoczu) jest prawidłowa, zaleca się następującą dawkę dobową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli: 5 mg/kg mc.</li> <li>• dzieci: 6 mg/kg mc.</li> </ul> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.</p> <p>Jeżeli działanie produktu leczniczego Cycloid stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na działanie leków steroidowych.</p> <p>Czas do uzyskania poprawy wynosi od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Cycloid.</p> <p>Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od skuteczności (białkomoczu) i bezpieczeństwa stosowania, jednak nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej dawki skutecznej.</p> <p><i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i></p>	<p>do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi (C24) a ogólnoustrojową ekspozycją na lek (AUC0-24) dla produktów Advagraf i Prograf jest podobna. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około 24 godziny po podaniu dawki produktu Advagraf, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Zaleca się częste oznaczanie najmniejszego skutecznego stężenia leku we krwi w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również dokładnie monitorować w czasie zmiany leczenia produktem Prograf na leczenie produktem Advagraf, dostosowania dawek, wprowadzania zmian w terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku jednoczesnego podawania substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego dostosowanie dawki produktu Advagraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku. Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta. W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką lub sercem.</p> <p><u>Szczególne populacje</u></p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanym zakresie docelowym.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2 ChPL) i dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus ma jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).</p> <p><i>Rasa</i></p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli działanie kliniczne nie jest wystarczające, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie więcej niż 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być konieczne stosowanie produktu leczniczego Cycloid przez okres do 12 tygodni.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją.</p> <p>Produkt leczniczy Cycloid można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Produkt leczniczy Cycloid można również podawać jednocześnie z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Cycloid wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawana w 2 dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji produktu.</p> <p><b>Łuszczycza</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Cycloid powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnic w przebiegu tej choroby dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecana dawka początkowa w celu wywołania remisji wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli po stosowaniu dawki 5 mg/kg mc. na dobę przez 6 tygodni u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi nie można osiągnąć wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną.</p> <p>U pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy, zaleca się dawkę początkową 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu Cycloid, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować Cycloid w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie, aby ustalić najmniejszą dawkę skuteczną. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.</p> <p><b>Atopowe zapalenie skóry</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Cycloid powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę podawanych doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach uzyskanie szybkiej i odpowiedniej</p>	<p>W porównaniu z rasą kaukaską pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek takrolimusu w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.</p> <p><b>Płeć</b></p> <p>Brak danych wskazujących, że u kobiet trzeba stosować inne dawki niż u mężczyzn w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.</p> <p><b>Osoby w podeszłym wieku</b></p> <p>Obecnie nie ma dostępnych danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Advagraf u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych nie można przedstawić zaleceń odnośnie dawkowania.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki produktu Advagraf raz na dobę, rano. Advagraf kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Należy poinformować pacjenta, aby nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem (najlepiej wodą). Advagraf w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2 ChPL), należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Pomiętą poranną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia rano. Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po transplantacji, leczenie takrolimusem można rozpocząć podając go dożylnie (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w dawce wynoszącej około 1/5 zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

**Cyklosporyna**  
(ChPL Cycloid 2021)

**Takrolimus**  
(ChPL Advagraf 2022)

kontroli choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po uzyskaniu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Cycloid. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem Cycloid. Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

*Zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Cycloid*

Dostępne dane wskazują, że po zmianie z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Cycloid w stosunku 1:1, najmniejsze stężenia cyklosporyny we krwi pełnej są porównywalne. Jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić większe stężenia maksymalne (Cmax) oraz zwiększone narażenie na substancję czynną (AUC). U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany te są bardziej nasilone i mogą mieć znaczenie kliniczne. Ponadto, wchłanianie cyklosporyny z produktu leczniczego Cycloid charakteryzuje się mniejszą zmiennością, a związek pomiędzy minimalnymi stężeniami cyklosporyny i narażeniem (AUC) jest silniejszy niż w przypadku oryginalnego produktu leczniczego cyklosporyny. Ponieważ zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Cycloid może spowodować zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę, należy przestrzegać następujących zasad: U pacjentów po transplantacji leczenie produktem leczniczym Cycloid należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano wcześniej podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej powinny być monitorowane początkowo w ciągu 4 do 7 dni po zmianie na leczenie produktem leczniczym Cycloid. Ponadto, w ciągu pierwszych 2 miesięcy po zmianie leczenia należy monitorować kliniczne parametry bezpieczeństwa, takie jak czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli minimalne stężenia cyklosporyny wykrócą poza zakres wartości terapeutycznych i (lub) nastąpi pogorszenie klinicznych parametrów bezpieczeństwa, należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie. U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych, leczenie produktem leczniczym Cycloid należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Po 2, 4 i 8 tygodniach od zmiany leczenia należy skontrolować czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi znacznie przekroczy wartości sprzed zmiany leczenia lub, jeśli podczas co najmniej dwóch pomiarów eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości oznaczanych przed leczeniem oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny, dawkę leku należy zmniejszyć (patrz także „Dodatkowe środki ostrożności” w punkcie 4.4). W przypadku niespodziewanych objawów toksyczności lub nieskuteczności cyklosporyny, należy również kontrolować minimalne stężenia we krwi.

*Zmiana leczenia z jednej postaci doustnej cyklosporyny na inną*

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

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
	<p><i>Szczególne populacje pacjentów</i></p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p><b>Wszystkie wskazania</b></p> <p>Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę. Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne, zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek.</p> <p><b>Wskazania pozatransplantacyjne</b></p> <p>Nie należy podawać cyklosporyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z wyjątkiem pacjentów leczonych z powodu zespołu nerczycowego. U pacjentów z zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym zakresie wartości docelowych i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.</p> <p>Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Cycloid u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)</i></p> <p>Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.</p> <p>W badaniach klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania leczenia oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości 50% powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.</p> <p>Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.</p>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<b>Przeciwwskazania</b>	<p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie doustne. Kapsułki produktu leczniczego Cyclaid należy połykać w całości.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi <i>Hypericum perforatum</i> (ziele dziurawca)</li> <li>Leczenie skojarzone z produktami leczniczymi będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z produktami leczniczymi zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren, których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na takrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>Nadwrażliwość na inne makrolidy</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Nadzór medyczny</b></p> <p>Produkt leczniczy Cyclaid powinien być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę parametrów laboratoryjnych, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Podczas leczenia cyklosporyną pacjenci po transplantacji powinni być prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.</p> <p><b>Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe</b></p> <p>Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna nasila ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy raczej od stopnia i czasu utrzymywania się immunosupresji, niż zastosowania konkretnego produktu. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyną). Mogą one powodować rozwój chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów mięszzowych. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.</p> <p>Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Cyclaid, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fototerapię PUVA.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez</p>	<p>Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu 7-dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL). Produkt leczniczy Advagraf nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności. Dane kliniczne o stosowaniu produktu Advagraf w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów nie są jeszcze dostępne. Dotychczas brak danych klinicznych odnośnie stosowania produktu Advagraf w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów serca. W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie potas), parametry czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.</p> <p><b>Substancje mogące wywoływać interakcje</b></p> <p>Inhibitory lub induktory CYP3A4 jednocześnie z takrolimusem należy podawać jedynie po konsultacji ze specjalistą transplantologiem ze względu na możliwość interakcji lekowych powodujących ciężkie działania niepożądane, w tym odrzucanie lub toksyczność (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Inhibitory CYP3A4</i></p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>drobnooustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polioma, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. <i>polyomavirus-associated nephropathy</i>), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. <i>BK virus nephropathy</i>), czy zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>). Zdarzenia te często wynikają z dużego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekowe immunosupresje.</p> <p><b>Toksyczne działanie na nerki</b></p> <p>Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Cyclaid może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywołanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania.</p> <p><b>Toksyczne działanie na wątrobę</b></p> <p>Produkt leczniczy Cyclaid może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p>U pacjentów leczonych cyklosporyną zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie produkty lecznicze o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony. Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność wątroby, a ich nieprawidłowe wartości mogą powodować konieczność zmniejszenia dawki.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)</b></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.</p> <p><b>Monitorowanie stężenia cyklosporyny.</b></p> <p>Gdy produkt leczniczy Cyclaid jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna, klarytromycyna lub jozamycyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT włącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W czasie rozpoczęcia leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5 ChPL). Podobnie, odstawienie inhibitorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do subterapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.</p> <p><b>Induktory CYP3A4</b></p> <p>Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi, potencjalnie zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając od pierwszych kilku dni jednoczesnego podawania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność przeszczepu (patrz punkt 4.5 ChPL). Podobnie, odstawienie induktorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do supratherapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.</p> <p><b>Produkty ziołowe</b></p> <p>W czasie przyjmowania produktu Advagraf należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) lub innych produktów roślinnych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu lub zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i związanego z nim ryzyka toksycznego działania takrolimusu (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><b>Inne interakcje</b></p> <p>Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL). Należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5). Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami o znanym działaniu neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5 ChPL).</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>Dla monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej zaleca się stosowanie metody z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych (oznaczenie cyklosporyny w postaci niezmiennionej) lub metody HPLC, którą także oznacza się cyklosporynę w postaci niezmiennionej.</p> <p>Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych protokołów separacji surowicy/osocza (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.</p> <p>U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych zaleca się okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, np. wtedy, gdy produkt leczniczy Cyclaid jest podawany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji produktu leczniczego jak w przypadku zaburzeń czynności nerek).</p> <p>Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.</p> <p><b>Nadciśnienie</b></p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Cyclaid należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny, np. izradypina.</p> <p><b>Zwiększenie stężenia lipidów we krwi</b></p> <p>Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ informowano, że Cyclaid może rzadko przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.</p> <p><b>Hiperkaliemia</b></p> <p>Cyklosporyna nasila ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lekami oszczędzającymi potas (np. z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II) oraz produktami zawierającymi potas, a także u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W tych przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.</p>	<p><b>Szczepienia</b></p> <p>Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.</p> <p><b>Nefrotoksyczność</b></p> <p>Takrolimus może powodować zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu. Ostra niewydolność nerek bez aktywnej interwencji może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek. Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. Ryzyko nefrotoksyczności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami wywołującymi nefrotoksyczność (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy ściśle monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia nefrotoksyczności.</p> <p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest istotnym z medycznego punktu widzenia zdarzeniem, które może prowadzić do zagrożenia życia lub ciężkiego stanu pacjenta, dlatego niezwłocznie po wystąpieniu podejrzewanych objawów przedmiotowych lub podmiotowych perforacji, należy rozważyć zastosowanie właściwego leczenia. Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, w przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu.</p> <p><b>Zaburzenia serca</b></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Prograf rzadko obserwowano przerost mięśnia komórek serca lub przegrody międzykomorowej, opisywanych jako kardiomiopatie i mogą one wystąpić również podczas stosowania produktu Advagraf. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały, gdy minimalne skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Advagraf lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT i może powodować częstoskurcz komorowy typu Torsades de Pointes. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p><b>Hipomagnezemia</b></p> <p>Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to powodować wystąpienie objawowej hipomagnezemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację preparatem magnezu.</p> <p><b>Duże stężenie kwasu moczowego we krwi</b></p> <p>W czasie leczenia pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi należy zachować ostrożność.</p> <p><b>Żywe szczepionki atenuowane</b></p> <p>Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych.</p> <p><b>Interakcje</b></p> <p>Należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P.</p> <p>Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu.</p> <p>Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z takimi lekami i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków. Cyklosporyna zwiększa narażenie na inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć oraz należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn, zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w następstwie rozpadu mięśni prądkowanych.</p> <p>Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i <i>lerkanidypiny</i> pole pod krzywą AUC <i>lerkanidypiny</i> zwiększyło się trzykrotnie, a AUC cyklosporyny zwiększyło się o 21%. Dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia skojarzonego cyklosporyną i <i>lerkanidypiną</i>. Podawanie cyklosporyny po</p>	<p>należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstę QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV) (patrz punkt 4.8 ChPL). Jednoczesne leczenie innymi preparatami immunosupresyjnymi, takimi jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab), zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Advagraf należy wykonać odpowiednie badania serologiczne (EBV-VCA). W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction, EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i per se nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne lub chłoniaka. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego raka (patrz punkt 4.8 ChPL). Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony przed promieniowaniem UV.</p> <p><u>Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne</u></p> <p>Pacjenci leczeni produktami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), takie jak zakażenie wirusem CMV, nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy- PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenie wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych chorób, w tym do odrzucania przeszczepu. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynność wątroby lub nerek, lub nasilają się objawy neurologiczne. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.</p> <p><u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)</u></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego,</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
<p>3 godzinach od podania lerkanidypiny nie spowodowało żadnej zmiany w AUC lerkanidypiny, ale AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Z tego względu takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zachowując odstęp co najmniej 3 godzin.</p> <p><b>Szczególne substancje pomocnicze: hydroksystearynian makrogoliglicerolu</b></p> <p>Cyclaid zawiera hydroksystearynian makrogoliglicerolu, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.</p> <p><b>Szczególne substancje pomocnicze: etanol.</b></p> <p>Cyclaid zawiera 12,7% obj. etanolu (alkoholu), czyli ok. 525 mg na dawkę, co jest równoważne 13 ml piwa lub 6 ml wina. Produkt może być szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową. Należy rozważyć wpływ alkoholu na zdrowie kobiet w ciąży, matek karmiących, pacjentów z chorobą wątroby lub padaczką, lub w sytuacji gdy lek ma być podany dziecku.</p> <p><b>Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniami pozatransplantacyjnych</b></p> <p>Nie należy podawać cyklosporyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami oraz wszelkimi nowotworami złośliwymi.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie ocenić początkową czynność nerek, wykonując co najmniej dwa oznaczenia eGFR. Czynność nerek należy oceniać często przez cały czas trwania leczenia, co pozwoli na dostosowanie dawek produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).</p> <p>Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka</p> <p>Produkt leczniczy Cyclaid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.</p> <p>Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Cyclaid u dzieci w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka jest ograniczone.</p> <p><b>Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym</b></p> <p>Pacjenci z nieprawidłową wyjściową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 g/kg mc. na dobę i muszą być starannie monitorowani.</p> <p>Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez Cyclaid. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Cyclaid, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Cyclaid przez ponad rok.</p>	<p>drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać radiologiczne badanie obrazowe (np. rezonans magnetyczny). W przypadku rozpoznania PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.</p> <p><b>Zaburzenia oka</b></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zaburzenia oka, czasem prowadzące do utraty wzroku. W niektórych przypadkach rozwiązaniem była zamiana na alternatywną immunosupresję. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali zmiany w ostrości wzroku, zmiany w widzeniu 10 kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Zaleca się w takich przypadkach szybką ocenę stanu pacjenta i w razie potrzeby skierowanie go do okulisty.</p> <p><b>Aplazja czysto czerwonokrwkowa (ang. Pure Red Cell Aplasia – PRCA)</b></p> <p>U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonokrwkowej (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.</p> <p><b>Szczególne populacje</b></p> <p>Doświadczenie kliniczne u pacjentów nienależących do rasy kaukaskiej i pacjentów ze zwiększonym ryzykiem immunologicznym (np. ponowne przeszczepienie, obecność przeciwciał swoistych przeciwko układowi HLA (ang. Panel Reactive Antibodies- PRA)) jest ograniczone. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).</p> <p><b>Substancje pomocnicze</b></p> <p>Ponieważ Advagraf kapsułki zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tusz używany do oznakowania kapsułek produktu leczniczego Advagraf zawiera lecytynę sojową. U pacjentów, u których występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, należy rozważyć stosunek ryzyka i ciężkości reakcji nadwrażliwości do korzyści ze stosowania produktu Advagraf. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
	<p>U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną), opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośliwych (w tym ziarnicy złośliwej).</p> <p><b>Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów</b></p> <p>Po 6 miesiącach leczenia, czynność nerek należy oceniać co 4 do 8 tygodni w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych jednocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego Cycloid lub jeżeli rozpoczęto jednoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Cycloid może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Cycloid.</p> <p>Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cycloid jednocześnie z metotreksatem z uwagi na synergiczne toksyczne działanie na nerki.</p> <p><b>Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy</b></p> <p>Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Cycloid.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy powodującej inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.</p> <p>Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Cycloid u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.</p> <p>W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalnie lekami immunosupresyjnymi, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Cycloid należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzewanych, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni produktem Cycloid tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.</p> <p>U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, ustępujące po szybkim przerwaniu leczenia.</p> <p>Pacjenci stosujący Cycloid nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).</p> <p><b>Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry</b></p>	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cyclaid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Cyclaid.</p> <p>Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Cyclaid u dzieci w atopowym zapaleniu skóry jest ograniczone.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.</p> <p>Łagodne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest zwykle związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry i zanika spontanicznie albo na skutek ogólnej poprawy stanu pacjenta.</p> <p>Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane.</p> <p>Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia obecności chłoniaka.</p> <p>W przypadku obecności czynnego zakażenia wirusem opryszczki należy je wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cyclaid. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia produktu, chyba że infekcja jest ciężka.</p> <p>Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (<i>Staphylococcus aureus</i>) nie są bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Cyclaid, ale powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może ona zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5 ChPL). Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny.</p> <p>Pacjenci stosujący Cyclaid nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).</p> <p><b>Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych</b></p> <p>Nie ma wystarczającego doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Cyclaid, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.</p> <p>Produkt leczniczy Cyclaid powinien być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę parametrów laboratoryjnych, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Podczas leczenia cyklosporyną pacjenci po transplantacji powinni być prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań</p>	<p>Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Advagraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów. Nie należy zastępować różnych postaci farmaceutycznych</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Cyklosporyna (ChPL Cycloid 2021)	Takrolimus (ChPL Advagraf 2022)
	laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.	takrolimusu do podawania doustnego bez nadzoru klinicznego. Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana pomiędzy postaciami farmaceutycznymi takrolimusu o różnym profilu uwalniania jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości reakcji niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8 ChPL). Podczas zamiany na jakiegokolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

## 10.9 Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia SLE

Tabela 48. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia SLE (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; *MZ 21/06/2022*).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki alkilujące- cyklofosfamid</b>										
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL- z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	ryczałt	3,20
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
<b>120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- antymetabolity- metotreksat do stosowania doustnego</b>										
Methotrexatum	Methotrexat- Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	32,36	33,98	41,41	38,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	24,31

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	32,36	33,98	41,41	38,43	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,98
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	16,18	16,99	21,78	19,21	x	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	13,24
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	16,18	16,99	21,78	19,21	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,57
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	62,64	65,77	76,85	76,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	42,67
Methotrexatum	Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt. (w pojemniku)	15,64	16,42	21,21	19,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	12,67
<b>120.2. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- inne immunosupresanty- metotreksat do stosowania podskórnego</b>										
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	16,49	17,31	22,27	22,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	73,22	76,88	88,31	88,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	97,63	102,51	115,63	115,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	4 amp.-strz.po 0,75 ml	146,45	153,77	169,19	169,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	strykawce, 20 mg/ml									
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	195,26	205,02	222,14	222,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	244,08	256,28	274,55	274,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	292,90	307,55	326,97	326,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	216,85	227,69	245,38	245,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	289,14	303,60	323,02	323,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	361,26	379,32	400,48	400,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	12 amp.-strz.po 0,3 ml	433,71	455,40	478,29	478,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	strzykawce, 50 mg/ml									
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	505,76	531,05	555,67	555,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	578,28	607,19	633,54	633,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	650,27	682,78	710,86	710,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	722,84	758,98	788,79	788,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	794,77	834,51	866,05	866,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	867,41	910,78	944,04	944,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	18,60	19,53	24,49	22,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,42

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	24,80	26,04	32,00	29,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,51
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	31,00	32,55	39,38	37,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,46
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	37,20	39,06	46,75	44,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	43,39	45,56	54,11	51,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,35
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	49,59	52,07	61,19	59,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	55,79	58,58	68,27	66,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,66
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w	1 amp.-strz.po 0,5 ml	61,99	65,09	75,36	74,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,33

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ampułko-strzykawce, 50 mg/ml									
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	74,39	78,11	89,53	89,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,65
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	74,52	78,25	89,67	89,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,79
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	99,36	104,33	117,45	117,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	149,04	156,49	171,91	171,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	198,72	208,66	225,78	225,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	248,40	260,82	279,09	279,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27

## Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	298,08	312,98	332,40	332,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	149,04	156,49	171,91	171,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	198,72	208,66	225,78	225,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	298,08	312,98	332,40	332,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	397,44	417,31	439,04	439,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	496,80	521,64	545,68	545,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w	8 amp.-strz.po 0,6 ml	596,16	625,97	652,32	652,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ampulko-strzykawce, 50 mg/ml									
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	314,88	330,62	350,04	350,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	351,82	369,41	391,14	391,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	439,78	461,77	485,80	485,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	527,73	554,12	580,47	580,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	90,18	94,69	107,81	107,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	139,32	146,29	161,71	161,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	189,54	199,02	216,14	216,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	239,76	251,75	270,02	270,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	290,52	305,05	324,47	324,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	66,42	69,74	81,16	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
<b>134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- kwas mykofenolowy i jego pochodne</b>										
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	209,24	219,70	232,84	108,46	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	127,58
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	107,68	113,06	124,20	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	49,93

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	107,68	113,06	124,20	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	49,93
Mycophenolas mofetil	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	63,18	66,34	77,47	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	63,18	66,34	77,47	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	62,64	65,77	76,90	76,90	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół	ryczałt	3,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	70,20	73,71	84,84	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	nerczykowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	10,57
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	66,80	70,14	81,27	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczykowy; cyklosporynozależny zespół nerczykowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczykowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	7,00
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	66,80	70,14	81,27	77,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczykowy; cyklosporynozależny zespół nerczykowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczykowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	7,00

137.1. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny- cyklosporyna do stosowania doustnego- stałe postacie farmaceutyczne

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	237,60	249,48	268,95	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,41
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	53,95	56,65	67,12	66,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,38
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	113,72	119,41	133,87	133,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po	ryczałt	3,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	237,60	249,48	267,95	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,41
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	53,95	56,65	67,12	66,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,38
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	113,72	119,41	133,87	133,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość	ryczałt	3,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	46,72	49,06	55,86	32,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	26,93
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	245,01	257,26	275,73	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	11,19
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	61,19	64,25	74,72	66,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu	ryczałt	10,98

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	122,18	128,29	142,76	133,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	12,09
<b>138.2. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- inhibitory kalcyneuryny- cyklosporyna do stosowania doustnego- płynne postacie farmaceutyczne</b>										
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	268,38	281,80	301,57	301,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	277,02	290,87	310,64	310,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>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	ryczałt	3,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
								zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonej krwi; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny- leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek		
<b>140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące- leki immunosupresyjne- azatiopryna</b>										
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	13,61	14,29	18,50	16,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,42
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	13,61	14,29	18,50	16,28	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,22
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	22,03	23,13	29,02	27,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia	ryczałt	5,09

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	22,03	23,13	29,02	27,13	Nowotwory złośliwe	płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	bezpłatny do limitu	1,89
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	43,09	45,24	54,26	54,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,56
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	43,09	45,24	54,26	54,26	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
<b>192.0, Leki przeciwmalaryczne- chlorochina</b>										
Chloroquinum	Arechin, tabl., 250 mg	30 tabl.	14,20	14,91	19,39	19,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <2>porfiria skórna późna	30%	5,82
<b>53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego- retynoidy- acytretyna</b>										
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	138,24	145,15	160,91	160,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	43,20	45,36	54,21	49,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,29
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	345,60	362,88	384,45	384,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,62
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	103,68	108,86	122,80	122,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	138,24	145,15	160,91	160,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	43,20	45,36	54,21	49,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,29
Acitretinum	Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	345,60	362,88	384,45	384,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,62
<b>82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego- glikokortykoidy- metyloprednisolon</b>										
Metyloprednisolonum	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	52,49	55,11	65,12	65,12	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		ryczałt	3,20
Metyloprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	34,88	36,62	43,25	32,56	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		ryczałt	13,89
<b>82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego- glikokortykoidy- metyloprednisolon- postaci o przedłużonym uwalnianiu</b>										
Metyloprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	10,48	11,00	14,71	14,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,36
Metyloprednisoloni acetat + Lidocaini hydrochloridum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	10,80	11,34	15,04	14,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,69
<b>82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon</b>										

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	32,40	34,02	42,81	42,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,48	6,80	9,23	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	21,06	22,11	28,47	28,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5,40	5,67	8,10	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,27
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	10,80	11,34	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	24,51	25,74	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,38
<b>82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednisolon</b>										
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	9,61	10,09	12,72	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,14
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	27,00	28,35	35,10	35,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,27
<b>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison</b>										
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	7,45	7,82	8,20	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby	ryczałt	8,20

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	7,45	7,82	8,20	1,18	Nowotwory złośliwe	autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	bezpłatny do limitu	7,02
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,70
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,50
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	8,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby	ryczałt	5,33

## Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe	autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	bezpłatny do limitu	0,00
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	9,37
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	6,17

Tabela 49. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia SLE (leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym; *MZ 21/06/2022*).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	1151,41	1208,98	1087,51	<1>B.75.	bezpłatny	0

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2878,52	3022,45	2718,77	<1>B.75.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2444,04	2566,24	1087,51	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	6111,72	6417,31	2718,77	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	1035,72	1087,51	1087,51	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2589,30	2718,77	2718,77	<1>B.33.; <2>B.75.	bezpłatny	0

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>2. Monitorowanie terapii anifrolumabem</p> <p>[REDACTED]</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]	<p>3. Monitorowanie programu</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]	[REDACTED]

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Kryteria ponownego włączenia do programu:

[REDACTED]

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKCYJA]	opis oceny aktywności choroby
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	18
Tabela 2. Czynniki etiologiczne SLE ( <i>Musiał 2021</i> ). ....	19
Tabela 3. Objawy podmiotowe SLE ( <i>Musiał 2021</i> ). ....	20
Tabela 4. Badania pomocnicze w rozpoznaniu SLE ( <i>Musiał 2021</i> ). ....	21
Tabela 5. Dodatkowe kryteria klasyfikacyjne SLE wg ACR i ELUAR ( <i>Aringer 2019</i> ). ....	24
Tabela 6. Porównanie wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 ( <i>Gordon 2018, Mikdashi 2015, Keeling 2018, Ceccarelli 2015, Isenberg 2005</i> ).....	27
Tabela 7. Definicje nasilenia choroby SLEDAI-2K i BILAG-2004 ( <i>Gordon 2018</i> ). ....	28
Tabela 8. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane kortykosteroidoterapią w SLE ( <i>Petri 2014</i> ).....	29
Tabela 9. Zapadalność i zachorowalność na SLE w poszczególnych regionach świata ( <i>Barber 2021</i> ).....	31
Tabela 10. Leki stosowane w terapii SLE ( <i>Musiał 2021, Fanouriakis 2019, Woźniacka 2018</i> ).....	34
Tabela 11. Postępowanie zalecane u chorych z poszczególnymi manifestacjami SLE wg EULAR ( <i>Drosos 2022, Fanouriakis 2019</i> ). ....	46
Tabela 12. Postępowanie rekomendowane u chorych na toczniowe zapalenie nerek wg EULAR/ERA-EDTA ( <i>Fanouriakis 2020</i> ).....	48
Tabela 13. Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia SLE u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby. ....	55
Tabela 14. Leki, dla których przeprowadzono ocenę AOTMiT we wskazaniu SLE jako wskazaniu pozarejestryjnym. ....	61
Tabela 15. Status rejestracyjny i refundacyjny (wg Obwieszczenia MZ 21/06/2022) leków rekomendowanych w terapii SLE.....	62
Tabela 16. Leki oceniane przez AOTMiT we wskazaniu SLE w ramach procedury RDTL. ....	73
Tabela 17. Liczba wydanych zgód na refundację w ramach importu docelowego ( <i>OT.4311.4.2019, OT.4211.19.2021</i> ).....	74
Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: M32 ( <i>ZUS 2022</i> ).....	76
Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: M32 ( <i>ZUS 2022</i> ). ....	76
Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: M32 ( <i>ZUS 2022</i> ). ....	77
Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: M32 ( <i>ZUS 2022</i> ). ....	78
Tabela 22. Wydatki NFZ w latach 2010-2012 związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem SLE według rozpoznania w grupie ICD-10 M32 ( <i>Gierczyński 2013</i> ).....	79
Tabela 23. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów związane z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem SLE ( <i>NFZ 2022</i> ). ....	80



Tabela 24. Udział rozliczonych świadczeń szpitalnych związanych z rozpoznaniami M35.9 oraz M32.8, M32.9, M32 w hospitalizacjach rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w ramach grup H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020 ( <i>NFZ 2022</i> ). .....	83
Tabela 25. Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodami ICD-10 M32 i M35.9 sprawozdanych rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2010-2020 ( <i>NFZ 2022</i> ). .....	83
Tabela 26. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Saphnelo™. .....	90
Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Saphnelo™ (anifrolumab). .....	92
Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Saphnelo™. .....	98
Tabela 29. Porównanie zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych oraz miejsca w wytycznych klinicznych anifrolumabu, belimumabu i rytuksymabu. ....	104
Tabela 30. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji. ....	108
Tabela 31. Kryteria PICOS. ....	110
Tabela 32. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR). .....	115
Tabela 33. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>British Society of Rheumatology</i> (BSR). ....	115
Tabela 34. Kryteria kwalifikacyjne SLE wg ACR z 1997 r. ( <i>Smith 1999, Hochberg 1997</i> ). ....	117
Tabela 35. Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r. ( <i>Jakuszko 2014, Bułto-Piontecka 2012, Weening 2004</i> ). ....	119
Tabela 36. Kwestionariusz wskaźnika SLEDAI ( <i>MD+ CALC 2022, QxMD 2022</i> ). ....	121
Tabela 37. Porównanie trzech różnych wskaźników SKLEDAI ( <i>Ohmura 2021</i> ). ....	123
Tabela 38. Kwestionariusz wskaźnika BILAG-2004 ( <i>Yee 2009, Petri 1999</i> ). ....	125
Tabela 39. Główne różnice pomiędzy klasycznym wskaźnikiem BILAG i zmodyfikowanym wskaźnikiem BILAG-2004 ( <i>Ohmura 2021</i> ). ....	128
Tabela 40. Porównanie wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 ( <i>Gordon 2018, Mikdashi 2015, Keeling 2018, Ceccarelli 2015, Isenberg 2005</i> ). ....	130
Tabela 41. Definicje nasilenia choroby SLEDAI-2K i BILAG-2004 ( <i>Gordon 2018</i> ). ....	131
Tabela 42. Odpowiedzi SRI4 i BICLA, złożone oceny aktywności choroby SLE stosowane do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych* ( <i>Ohmura 2021, Morand 2020, Ceccarelli 2015</i> ). ....	132
Tabela 43. Opis komparatora – glikokortykosteroidy – prednizon, prednizolon, metyloprednizolon. ....	137
Tabela 44. Opis komparatora – leki przeciwmalaryczne – hydroksychlorochina, chlorochina. ....	158
Tabela 45. Opis komparatora – leki immunomodulujące – metotreksat, mykofenolan mofetylu. ....	165
Tabela 46. Opis komparatora – leki immunomodulujące – azatiopryna, cyklofosfamid. ....	184
Tabela 47. Opis komparatora – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna i takrolimus. ....	194

### Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

---

Tabela 48. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia SLE (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; MZ 21/06/2022).....	212
Tabela 49. Leki refundowane w Polsce zalecane wytycznymi klinicznymi leczenia SLE (leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym; MZ 21/06/2022).....	232
Tabela 50. Wnioskowany program lekowy [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE].....	234

## Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania SLE wg ACR i ELUAR ( <i>Aringer 2019</i> ).....	23
Wykres 2. Algorytm leczenia SLE wg EULAR ( <i>Fanouriakis 2019</i> ). ....	39
Wykres 3. Liczba pacjentów, dla których w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów rozliczono hospitalizacje związane z rozpoznaniem ICD-10 M32 w grupach H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020 ( <i>NFZ 2022</i> ). ....	82
Wykres 4. Koszty hospitalizacji rozliczonych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów związanych z rozpoznaniem ICD-10 M32 w grupach H96, H96C, H96CE, H96CF i H96D w latach 2010-2020 ( <i>NFZ 2022</i> ).....	82

## Piśmiennictwo

- Al Sawah 2015** Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, Petri M. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000066.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. MabThera (rituximab) we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr OT.422.95.2019. Data ukończenia: 13 listopada 2019 r.
- AOTMiT 2022** AOTMiT. RDTL. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/produkty-lecznicze/rdtl/>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Aringer 2019** Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
- Barber 2021** Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, Svenungsson E, Peterson J, Clarke AE, Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):515-532.
- Barnado 2022** Barnado A, Hubbard J, Green S, Camai A, Wheless L, Osmundson S. Systemic Lupus Erythematosus Delivery Outcomes Are Unchanged Across Three Decades. *ACR Open Rheumatol.* 2022 Jun 6. doi: 10.1002/acr2.11447. Epub ahead of print.
- Bexelius 2013** Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, Jönsson L, Vollenhoven Rv. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus.* 2013;22(8):793-801.
- Bombardier 1992** Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.

<b>Bufło-Piontecka 2012</b>	Bufło-Piontecka B, Liberek T, Rutkowski B. Mykofenolan mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej. Forum Nefrologiczne 2012; 5(4): 351-360.
<b>CADTH 2022</b>	CADTH. Anifrolumab. Project Number: SR0717-000. Last Updated: February 15, 2022. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.cadth.ca/anifrolumab">https://www.cadth.ca/anifrolumab</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>Ceccarelli 2015</b>	Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. Autoimmun Rev. Jul 2015;14(7):601-608.
<b>ChPL Acitren 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren z dnia 10.12.2020. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Advagraf 2022</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf z dnia 01.03.2022. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/advagraf">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/advagraf</a> Data ostatniego dostępu: 12.04.2022 r.
<b>ChPL Aknenormin 2019</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aknenormin z dnia 14.05.2019. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Arechin 2021</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin z dnia 19.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Axotret 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Axotret z dnia 21.08.2020. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Azathioprine VIS 2021</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS z dnia 20.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Benlysta 2021</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Benlysta z dnia 29.10.2021. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benlysta">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benlysta</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Blitzima 2022</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blitzima z dnia 15.02.2022. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blitzima">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blitzima</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL CellCept 2022</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept z dnia 24.01.2022. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cellcept">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cellcept</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Curacne 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Curacne z dnia 08.06.2020. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
<b>ChPL Cyclaid 2021</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid z dnia 12.04.2021. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

- ChPL Disulone 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Disulone z 10.03.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67654911&typedoc=R>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Ebetrexat 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat z dnia 03.08.2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Encortlon 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortlon z dnia 31.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Encorton 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton z dnia 27.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Endoxan 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan z dnia 28.03.2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Envarsus 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Envarsus z dnia 01.03.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/envarsus>  
Data ostatniego dostępu: 12.04.2022 r.
- ChPL Equoral 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral z dnia 01.03.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Imuran 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran z dnia 08.06.2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Izotek 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Izotek z dnia 18.03.2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Izotziaja 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Izotziaja z dnia 17.09.2018. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL MabThera 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera z dnia 05.02.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Medrol 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol z dnia 25.11.2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Meprelon 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprelon z dnia 14.10.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

- ChPL Metex 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex z dnia 15.11.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Methofill 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill z dnia 09.12.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Methofill SD 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill SD z dnia 09.12.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Methotrexat-Ebewe 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe z dnia 22.11.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Metypred 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred z dnia 29.01.2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Mycofit 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit z dnia 19.05.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz z dnia 18.08.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Myfenax 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfenax z dnia 13.10.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myfenax>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Namaxir 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir z dnia 12.06.2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Neotigason 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason z dnia 24.03.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Plaquenil 2020** Tłumaczenie z jęz. francuskiego Charakterystyki Produktu Leczniczego Plaquenil, 200 mg, tabletki powlekane zarejestrowanego we Francji. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Plaquenil/PLAQUE-NIL\\_200\\_mg\\_ChPL\\_03\\_2020.pdf?la=pl](https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Plaquenil/PLAQUE-NIL_200_mg_ChPL_03_2020.pdf?la=pl)  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Predasol 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Predasol z dnia 13.12.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

- ChPL Prograf 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf z dnia 22.11.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 12.04.2022 r.
- ChPL Riximyo 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo z dnia 21.09.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riximyo>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Sandimmun Neoral 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandimmun Neoral z dnia 28.02.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Saphnelo 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Saphnelo z dnia 23.06.2022 r., opublikowana na stronie EMA. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Solu-Medro 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Solu-Medrol z dnia 30.09.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Toctino 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Toctino z dnia 21.01.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Tretoskin 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tretoskin z dnia 11.03.2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ChPL Trexan Neo 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trexan Neo z dnia 07.01.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Cornet 2021** Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000469.
- CSR TULIP-1** Clinical Study Report TULIP-1 - dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
- CSR TULIP-2** Clinical Study Report TULIP-2 - dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
- Daca 2013** Daca A, Bryl E. Toczeń rumieniowaty układowy — kryteria diagnostyczne i kliniczne skale oceny aktywności choroby — rys historyczny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2013; 7(5): 225-243.
- Drosos 2022** Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, Boumpas DT, Brodin N, Bruce IN, González-Gay MÁ, Jacobsen S, Kerekes G, Marchiori F, Mukhtyar C, Ramos-Casals M, Sattar N, Schreiber K, Sciascia S, Svenungsson E, Szekanecz Z, Tausche AK, Tyn-dall A, van Halm V, Voskuyl A, Macfarlane GJ, Ward MM, Nurmohamed MT, Tektonidou MG. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Feb 2:annrheumdis-2021-221733. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub ahead of print.



- EMA 2015** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2015. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus-nephritis>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- EPAR Saphnelo 2022** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Saphnelo. EMA/4079/2022. 16 December 2021
- Fanouriakis 2019** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrøm K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tin-canì A, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745.
- Fanouriakis 2020** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):713-723.
- FDA 2016** FDA. Quinacrine Hydrochloride. Pharmacy Compounding Advisory Committee Meeting March 8, 2016.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/96621/download>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- FDA 2016a** FDA. Quinacrine Hydrochloride. Pharmacy Compounding Advisory Committee. March 8-9, 2016  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Plaquenil/PLAQUENIL\\_200\\_mg\\_ChPL\\_03\\_2020.pdf?la=pl](https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Plaquenil/PLAQUENIL_200_mg_ChPL_03_2020.pdf?la=pl)  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- FDA 2021** FDA. Drug Approval Package: SAPHNELO. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/761123Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761123Orig1s000TOC.cfm)  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- G-BA 2022** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematoses). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/#nutzenbewertung>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Gierczyński 2013** Gierczyński J, Golicki D, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H, Gałązka-Sobotka M. Toczeń Rumieniowaty Układowy (TRU) - charakterystyka populacji leczonej, obciążenie systemu finansów publicznych oraz aspekty ekonomiczne związane z chorobą "Biała Księga". Warszawa 2013. Dostęp on-line pod adresem: <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-tocznia-rumieniowatego-ukladowego/>

- Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Gladman 2002** Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology* 2002, 29 (2): 288-91
- Golicki 2013** Golicki D, Karczewicz E, Zalewska H, Dziurda D, Gryglewicz J, Gierczynski J. Indirect Costs of Systemic Lupus Erythematosus-Related Absenteeism in Poland: An Analysis Based on Social Insurance Institution Data. *Value In Health* 2013; 16: A323–A636.
- Gordon 2018** Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. Jan 1 2018;57(1):e1-e45.
- Hay 1993** Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1993;86(7):447–58.
- Herrinton 2016** Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Michaels MA, Tran TN. Risk of Serious Infection for Patients with Systemic Lupus Erythematosus Starting Glucocorticoids with or without Antimalarials. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1503-9.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Hochberg 1997** Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
- ICD-10 2019** ICD-10. Version: 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- IQVIA 2021** Materiały nieopublikowane dostarczone przez wnioskodawcę: SLE/Lupus Patient Chart Review Study Primary Market Research Findings Poland. Presentation prepared for AstraZeneca by IQVIA, AstraZeneca. March 2021
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-35] Anifrolumab (systemischem Lupus erythematoses) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 10.06.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-35.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Isenberg 2005** Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. Jul 2005;44(7):902-906.
- Jakuszko 2014** Jakuszko K, Krajewska M, Klinger M. Diagnostyka toczniowego zapalenia nerek — aktualny stan wiedzy. *Forum Nefrologiczne* 2014; 7(2): 65-74.

- Kabadi 2018** Kabadi S, Yeaw J, Bacani AK, Tafesse E, Bos K, Karkare S, DeKoven M, Vina ER. Healthcare resource utilization and costs associated with long-term corticosteroid exposure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(11):1799-1809.
- Kaplon 2022** Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, Reichert JM. Antibodies to watch in 2022. *MAbs*. 2022;14(1):2014296.
- KDIGO 2021** KDIG choroby pozostaje nieznana O 2021 Clinical Practice Guideline For The Management Of Glomerular Diseases. *Kidney International* 2021; 100: S1–S276  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2821%2900562-7>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- KE 14/02/2022** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 14.2.2022 r. przyznająca na postawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Saphnelo - anifrolumab". Bruksela, dnia 14.2.2022 C(2022)991 (final). Dostęp on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/2022/20220214154608/dec\\_154608\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/2022/20220214154608/dec_154608_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Keeling 2018** Keeling SO, Vandermeer B, Medina J, et al. Measuring Disease Activity and Damage with Validated Metrics: A Systematic Review on Mortality and Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. Oct 2018;45(10):1448-1461.
- Kotarba 2017** Kotarba M, Bajorek M, Zabłocka-Żytka L, Zientek M. Perspektywa Pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce. Warszawa 2017
- Leszczyński 2013** Leszczyński P, Majdan M, Kucharz EJ, Sierakowski S, Wiland P, Kisiel B, Dziurda D, Giemza T. Characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus obtained from the SESAME registry. Activity of the disease, degree of impairment, and availability of social care. *Reumatologia* 2013; 51(5): 332-341.
- Magallares 2021** Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, Moya P, Gich I, Martinez-Martinez L, Park H, Millán AM, Laiz A, Díaz-Torné C, Fernandez S, Corominas H. Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 Classification Criteria in SLE with Longstanding Disease. *J Clin Med*. 2021;10(11):2377.
- Mahieu 2016** Mahieu MA, Strand V, Simon LS, Lipsky PE, Ramsey-Goldman R. A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. Sep 2016;25(10):1122-1140.
- Manzi 2021** Manzi S, Furie R, Morand E, Tanaka Y, Abreu G, Lindholm C, Tummala R. SLE Treatment History and Anifrolumab Efficacy by Baseline Standard Therapies in Patients with SLE from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/sle-treatment-history-and-anifrolumab-efficacy-by-baseline-standard-therapies-in-patients-with-sle-from-2-phase-3-trials/>. Accessed April 26, 2022.
- MD+ CALC 2022** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K); Stratifies severity of systemic lupus erythematosus (SLE).  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mdcalc.com/systemic-lupus-erythematosus-disease-activity-index-2000-sledai-2k#next-steps>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

- Merrill 2018** Merrill JT, Manzi S, Aranow C, et al. Lupus community panel proposals for optimising clinical trials: 2018. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000258.
- Mikdashi 2015** Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. Jul 20 2015;17:183.
- Morand 2020** Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221.
- Murimi-Worstell 2021** Murimi-Worstell IB, Lin DH, Kan H, Tierce J, Wang X, Nab H, Desta B, Alexander GC, Hammond ER. Healthcare Utilization and Costs of Systemic Lupus Erythematosus by Disease Severity in the United States. *J Rheumatol*. 2021;48(3):385-393.
- Musiał 2021** Musiał J, Hruby Z. 3. Toczeń rumieniowaty układowy. W: *Interna Musiał 2021a*. VII Choroby reumatyczne. D. Choroby tkanki łącznej. *Medycyna Praktyczna Kraków 2021*; 2065-2075.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2022** Ministerstwo Zdrowia. Fundusz Medyczny. Subfundusz terapeutyczno-innowacyjny (STI). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/subfundusz-terapeutyczno-innowacyjny-sti>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- MZ 2022a** Ministerstwo Zdrowia. Fundusz Medyczny. Leki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Pytania i odpowiedzi. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/pytania-i-odpowiedzi-rdtl>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku.
- NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- NICE 2021** NICE. Anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus [ID3804]. In development [GID-TA10676]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10676>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- NICE 2022** NICE. Anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (terminated appraisal). Technology appraisal [TA793]. Published: 08 June 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta793>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.

- O’Kane 2021** O’Kane D, McCourt C, Meggitt S, D’Cruz DP, Orteu CH, Benton E, Wahie S, Utton S, Hashme M, Mohd Mustapa MF, Exton LS; British Association of Dermatologists’ Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(6):1112-1123.
- Ohmura 2021** Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Modern rheumatology* 2021, vol. 31, no. 1, 20-28.  
<https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1775928>
- OT.4211.19.2021** AOTMiT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń. Nr: OT.4211.19.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.9.2018). Data ukończenia: 07.07.2021.
- OT.4311.16.2019** AOTMiT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Produkt leczniczy Triamhexal (triamcinolone acetonide) we wskazaniach: świerzbiczka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala. Nr: OT.4311.16.2019. Data ukończenia: 09 stycznia 2020 r.
- OT.4311.4.2019** AOTMiT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oka. Nr: OT.4311.4.2019. Data ukończenia: 24 października 2019 r.
- Petri 1999** Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major fares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8: 685-691
- Petri 2005** Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2550–8.
- Petri 2014** Petri M, Bechtel B, Dennis G, Shah M, McLaughlin T, Kan H, Molta C. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Delphi panel. *Lupus.* 2014;23(10):1006-13.
- Petrocchi 2021** Petrocchi V, Visintini E, De Marchi G, Quartuccio L, Palese A. Patient experiences of systemic lupus erythematosus: Findings from a systematic review, meta-summary and meta-synthesis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jun 16. doi: 10.1002/acr.24639. Epub ahead of print.
- PLD.050.82.2021.AK** Odpowiedź Ministra Zdrowia na interpelację poselską nr 28810 dotyczącą poziomu finansowania leczenia w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych w latach 2020 – 2021. PLD.050.82.2021.AK. Warszawa, 23 grudnia 2021  
Dostęp on-line pod adresem: <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/AT-TCA4JNQ/%24FILE/i28810-o1.pdf>

- Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- PTR 2022** Dostęp on-line pod adresem: <https://reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-dot-poszerzenia-dostepu-do-innowacyjnych-terapii-w-chorobach-reumatycznych-od-1-lipca-2022-r>  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- QxMD 2022** Calculate by QxMD: SLEDAI-2K, Assess disease activity in lupus.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_335/sledai-2k](https://qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k)  
Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.
- Rodrigues 2021** Rodrigues L, Sim-Sim MMF, Sousa L, Faria-Schützer DB, Surita FG. Self-concept and body image of people living with lupus: A systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(11):1339-1353.
- Ruiz-Arruza 2014** Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1470-6.
- Samotij 2018** Samotij D. Leczenie tocznia rumieniowatego układowego — wyzwania i perspektywy na przyszłość. *Forum Derm.* 2018; 4(2): 70-77.
- Smith 1999** Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus.* 1999;8(8):586-95.
- Sokalska-Jurkiewicz 2008** Sokalska-Jurkiewicz M. Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii. *Przegląd Reumatologiczny* 2008, nr 5 (23), s. 6-7.
- Stojan 2017** Stojan G, Petri M. The risk benefit ratio of glucocorticoids in SLE: have things changed over the past 40 years? *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2017;3(3):164-172.
- Śliwczyński 2015** Śliwczyński A, Brzozowska M, Iltchev P, Czeleko T, Teter Z, Tłustochowicz W, Marczak M, Tłustochowicz M. Changes in the morbidity and costs of systemic lupus erythematosus in Poland in the years 2008-2012. *Reumatologia.* 2015;53(2):79-86.
- Tanou 2014**
- Thanou 2014** Thanou A, Chakravarty E, James JA, Merrill JT. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000005.
- Tomczyk-Socha 2018** Tomczyk-Socha M, Sikorska-Szaflik H, Frankowski M, Andrzejewska K, Odziomek A, Szmyrka M. Clinical and immunological characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(1):57-61.
- Ugarte-Gil 2021** Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, Elera-Fitzcarrald C, Aranow C, Arnaud L, Askanase AD, Bae SC, Bernatsky S, Bruce IN, Buyon J, Costedoat-Chalumeau N, Dooley MA, Fortin PR, Ginzler EM, Gladman DD, Hanly J, Inanc M, Isenberg D, Jacobsen S, James JA, Jönsen A, Kalunian K, Kamen DL, Lim SS, Morand E, Mosca M, Peschken C, Pons-Estel BA, Rahman A, Ramsey-Goldman R, Reynolds J, Romero-Diaz J, Ruiz-Irastorza G, Sánchez-Guerrero J, Svenungsson E, Urowitz M, Vinet E, van Vollenhoven RF, Voskuyl A, Wallace DJ, Petri MA, Manzi S, Clarke AE, Cheung M, Farewell V, Alarcon GS. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related

major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021 Dec;8(1):e000590.

**Weening 2004**

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-250. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):835-836.

**Woźniacka 2018**

Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A, Reich A, Szepietowski J, Błaszczuk M, Lis-Święty A, Wojas-Pelc A, Krasowska D, Maj J, Rudnicka L. Cutaneous lupus erythematosus. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 2018; 105: 244-263.

**Yee 2009**

Yee C-S, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh L-S, Bruce IN, Ahmad Y, Rahman A, Prabu A, Akil M, McHugh N, Edwards C, D'Cruz D, Khamashta MA, Maddison P and Gordon C. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology* 2009;48:691-695

**Zalewska-Puchała 2014**

Zalewska-Puchała J, Nowakowska M, Majda A, Bodys-Cupak I. The quality of life the patients with systemic lupus erythematosus. *Nursing Topics* 2014; 22(2): 202-208.

**ZUS 2022**

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>.

Data ostatniego dostępu: 23.06.2022 r.