

Etanercept firmy Sandoz (Erelzi®), infliksymab firmy Sandoz (Zessly®) oraz adalimumab firmy Sandoz (Hyrimoz®) – 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirusa (coronavirus disease, COVID-19)

Źródłem choroby wywołanej nowym koronawirusem (COVID-19) jest nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznan wcześniej u ludzi. Po pierwszych doniesieniach o przypadkach ostrej niewydolności oddechowej w chińskim mieście Wuhan w końcu grudnia 2019 r., chińskie władze medyczne rozpoznały nowy koronawirus jako główny patogen. Nagła fala zachorowań szybko narastała i dotknęła innych części Chin, a od marca 2020 r. rozprzestrzeniła się na ponad 100 krajów. Skutkiem było zakwalifikowanie zakażenia przez WHO jako pandemii.¹⁻³

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez czynnik martwicy nowotworu (TNF).

Hyrimoz jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, specyficznym wobec czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Hyrimoz łączy się z rozpuszczalną i przez błonową formą TNF, hamując w ten sposób oddziaływanie TNF z receptorami TNFR1 i TNFR2, powodując zahamowanie kaskady reakcji zapalnych, co zostało uznane za główny mechanizm działania we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach dla adalimumabu.⁴

Mechanizm działania produktu Erelzi polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi (TNFR) i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Erelzi może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.⁵

Zessly jest chimerycznym ludzkomyśim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), ale niewiążącym się z limfotoksyną alfa (TNF-β). Zessly szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF. Zwiększone stężenie TNF oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie Zessly zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek.⁶

Adalimumab firmy Sandoz (Hyrimoz) wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii (zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dorosłych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży, ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży, choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, dzieci i młodzieży, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i zapalenia błony naczyniowej oka u dorosłych, dzieci i młodzieży.⁴

Etanercept firmy Sandoz (Erelzi) wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) i łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży.⁷

Infliksymab firmy Sandoz (Zessly) wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby Crohna u dorosłych, choroby Crohna u dzieci, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy.⁶

Ekspresję TNF stwierdza się w różnych rodzajach komórkach, w tym monocytach, makrofagach i subpopulacjach komórek T. TNF odgrywa rolę w kontroli istotnych zakażeń poprzez rekrutację i aktywację makrofagów, komórek NK (ang. *natural killer*), komórek T i komórek prezentujących antygen (APC).⁸

Stosowanie każdego immunomodulatora wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażeń.⁹

Obecnie nie ma opublikowanych danych, które mówiłyby o występowaniu lub nasileniu COVID-19 u pacjentów leczonych produktem Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz.

Ten standardowy dokument przedstawia dostępne informacje dotyczące produktu Erelzi, Zessly i Hyrimoz oraz zarówno SARS-CoV-2, jak i COVID-19.

Podsumowanie aktualnych wytycznych dotyczących COVID-19

COVID-19 wywołana jest przez nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznan wcześniej u ludzi. Potwierdzono przenoszenie zakażenia z człowieka na człowieka. Ze względu na to, że jest to nagłe pojawienie się nowego wirusa, konieczne jest uzyskanie obszerniejszej informacji w celu oceny pełnego zakresu tego typu przenoszenia.¹⁻³

W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia WHO oraz inne władze zalecają szereg aktywności związanych z praktyką higieniczną, w tym higieny rąk i dróg oddechowych oraz bezpiecznych praktyk związanych z żywnością.¹⁻³

Produkty Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń.^{4,6,7} Należy ściśle monitorować stan pacjentów, u których w trakcie leczenia produktem Erelzi, Zessly lub Hyrimoz rozwinię się nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy przerwać podawanie produktu Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz, wyłącznie pod nadzorem lekarza prowadzącego.^{4,6,7}

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2, oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Ani WHO, ani amerykańskie i europejskie ośrodki zapobiegania i kontroli chorób nie wydały żadnych szczególnych ostrzeżeń dla pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu.¹⁻³

Charakterystyka produktu leczniczego Erelzi – zakażenie

U pacjentów otrzymujących produkt Erelzi zgłaszano zakażenia wirusowe, które w badaniach klinicznych u dorosłych oraz w zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).⁷

Pacjentów należy poddawać badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Erelzi, biorąc pod uwagę fakt, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi ok. 70 godzin.⁷

U pacjentów leczonych etanerceptem opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionellozy. Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).⁷

Pacjenci leczeni produktem Erelzi, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Erelzi należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinię się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z przewle-

► kłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Erelzi u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepodająca się leczeniu cukrzyca.⁷

Charakterystyka produktu leczniczego Zessly – zakażenie

Zgłaszano zakażenia wirusowe (np. grypę, zakażenia wirusem herpes), które w badaniach klinicznych notowano bardzo często ($\geq 1/10$), a także działania niepożądane, niektóre zakończone zgonem, w okresie po wprowadzeniu produktu Zessly do obrotu.⁶

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Zessly należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.⁶

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Zessly. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.⁶

Czynnik martwicy nowotworu (TNF) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.⁶

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF może maskować objawy zakażenia, takie jak gorączka. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.⁶

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.⁶

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności $> 5\%$, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.⁶

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Zessly, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zessly i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.⁶

Charakterystyka produktu leczniczego Hyrimoz – zakażenie

Zgłaszano zakażenia wirusowe, które w badaniach klinicznych notowano bardzo często ($\geq 1/10$), a także działania niepożądane, niektóre zakończone zgonem, w okresie po wprowadzeniu produktu Hyrimoz do obrotu.⁴

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich zakażeń. Zaburzenia czynności płuc mogą zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać do 4 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.⁴

Leczenia produktem leczniczym Hyrimoz nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.⁴

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe

poważne zakażenie lub posocznica, należy stosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu leczniczego Hyrimoz należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu leczniczego Hyrimoz u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.⁴

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.⁴

Nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu

Chociaż firma Sandoz poprzez nadzór bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu ściśle monitoruje wszystkie jego zidentyfikowane działania niepożądane, rzeczywisty wskaźnik występowania lub rozpowszechnienie COVID-19 w populacji tak zróżnicowanej, jak pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz, w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa postmarketingowego jest nieznan. Nie wszystkie przypadki mogą być spontanicznie zgłaszane do firmy Sandoz, zwłaszcza te, które uznano za niezwiązane z produktem Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz. Ponadto niepełne informacje na temat leczenia pacjentów, innych leków i schorzeń powodują trudności w ustaleniu związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym produktem leczniczym a działaniem niepożądanym będącym przedmiotem tego dochodzenia.

Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz a COVID-19

Lekarze oraz inni fachowi pracownicy ochrony zdrowia muszą kierować się swoją najlepiej pojętą oceną kliniczną oraz określać stosunek korzyści do ryzyka podczas oceny stanu pacjentów i podejmowania decyzji terapeutycznych.

Pacjenci leczeni produktem Erelzi, Zessly oraz Hyrimoz powinni kontynuować terapię, chyba że lekarz prowadzący zaleci inaczej.

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2, oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Źródła

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Accessed 28-Feb-2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>.
3. US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz z 05.03.2020.
5. Erelzi (etanercept). Sandoz. EPAR - All Authorised presentations. Last updated: 29-9-2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/erelzi-epar-all-authorized-presentations_en.pdf.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly z 16.01.2020.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi z 14.11.2019.
8. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010/03/01 2010;6(3):165-174. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.279>.
9. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2011;64(6):1035-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.734>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315483>.

MED/43/04-2020