

**Cosentyx® (sekukinumab) w dawce
150 mg w leczeniu łuszczycowego
zapalenia stawów**
Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
Październik 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Spis treści | 4 |
| Skróty i akronimy | 6 |
| 1 Cel analizy | 7 |
| 2 Problem zdrowotny – łuszczycowe zapalenie stawów | 8 |
| 2.1 Definicja jednostki chorobowej..... | 8 |
| 2.2 Etiologia i patogenezą | 9 |
| 2.3 Obraz kliniczny | 9 |
| 2.4 Rozpoznanie i diagnostyka..... | 11 |
| 2.4.1 Kryteria CASPAR | 11 |
| 2.4.2 Kryteria wg Bennetta | 11 |
| 2.4.3 Badania pomocnicze | 12 |
| 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie..... | 12 |
| 2.6 Epidemiologia..... | 12 |
| 2.7 Skutki społeczne ŁZS..... | 14 |
| 2.8 Wytyczne kliniczne leczenia łuszczycowego zapalenia stawów..... | 15 |
| 2.9 Rekomendacje refundacyjne..... | 25 |
| 2.9.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji..... | 25 |
| 2.9.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych..... | 26 |
| 2.10 Leczenie | ŁZS |
| 28 | |
| 2.10.1 Zalecane leczenie | 28 |
| 2.10.2 Leczenie ŁZS w Polsce..... | 29 |
| 3 Interwencja – sekinumab | 31 |
| 3.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii..... | 31 |
| 4 Technologie opcjonalne | 33 |
| 4.1 Uzasadnienie doboru technologii opcjonalnych..... | 33 |
| 4.1.1 Adalimumab..... | 34 |
| 4.1.2 Etanercept..... | 36 |
| 4.1.3 Infliksymab..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1.4 Golimumab | 40 |
| 5 Oceniane punkty końcowe | 43 |
| 5.1 Skale i testy stosowane w ocenie ŁZS | 43 |
| 5.2 Wybrane punkty końcowe | 46 |
| 6 Aktualny status finansowania ze środków publicznych..... | 47 |
| 7 Schemat PICO | 48 |
| Aneks 1. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania..... | 49 |
| Spis tabel..... | 51 |
| Piśmiennictwo | 52 |

Skróty i akronimy

| | |
|----------|---|
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>) |
| CRP | Białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>) |
| DMARD | Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>) |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| GKS | Glikokortykosteroidy |
| IgM | Immunoglobuliny M |
| IMiDs | Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie (ang. <i>Immune-Mediated Inflammatory Diseases</i>) |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| LMPCh | Leki modyfikujące przebieg choroby |
| ŁZS | Łuszczycowe zapalenie stawów |
| MTX | Metotreksat |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NLPZ | Niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| OB (ESR) | Szybkość opadania krwinek (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>) |
| PsA | Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>) |
| RCT | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| SSZ | Sulfasalazyna |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |

1 Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest przedstawienie wyników analizy problemu decyzyjnego dla zastosowania sekukinumabu w dawce 150 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W szczególności niniejszy dokument zawiera uzasadnienie schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 Problem zdrowotny – łuszczycowe zapalenie stawów

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby [Szczeklik 2013].

Wprowadzona w 1973 roku przez Molla i Wrighta klasyfikacja łuszczycy stawowej stosowana jest do dzisiaj. W ramach powyższej klasyfikacji wyróżnia się następujące postacie choroby [Moll 1973]:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Wszystkie wymienione powyżej odmiany mogą się na siebie nakładać, dlatego też w 1994 roku zaproponowano podział łuszczycy stawowej na trzy podstawowe postacie [Veale 1994]:

- z asymetrycznym zajęciem pojedynczych stawów;
- z symetrycznym zajęciem wielu stawów, w tym dystalnych międzypaliczkowych i stawów kręgosłupa, prowadzącym często do zmian zniekształcających;
- postać o dominujących zmianach w kręgosłupie z możliwością zajęcia pojedynczych stawów w mniejszych.

2.2 Etiologia i patogeneza

Przyczyna rozwoju ŁZS pozostaje nieznana, choć uważa się, że choroba może być wynikiem czynników genetycznych oraz zewnętrznych, tj. urazów czy zakażeń wirusowych lub bakteryjnych (prawdopodobnie związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T) [Puszczewicz 2010]. Duńskie badania przeprowadzone w populacji bliźniąt wykazały, że łuszczycowe zapalenie stawów występuje w 90-100% u obojga bliźniąt [Basiora].

Szczególnie istotne dla rozwoju choroby wydają się antygeny z grupy HLA: HLA-B 27 częściej występuje w postaci z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, HLA-DR4 w postaci nadżerkowej, zaś HLA-DR7 w postaci z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych, co wiąże się również z ciężkim przebiegiem choroby. Charakterystyczna dla przebiegu choroby jest także wzmożona humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna. Obserwuje się również większą ekspresję cytokin prozapalnych, szczególnie TNF- α , które prowadzą do destrukcji chrząstki i kości oraz odpowiadają za wyzwolenie bólu [Szczeklik 2013].

2.3 Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze są objawy stawowe [Bruhl 1987]. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci [McGonagle 1999]. Przewlekłe ŁZS prowadzi do inwalidztwa ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu ciała, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. Obserwuje się także zwiększone o 60% ryzyko zgonu u chorych na ŁZS w porównaniu z populacją ogólną [Wong 1997].

Wśród najczęściej zgłaszanych objawów występują [Szczeklik 2013]:

- ból;
- obrzęk;
- nadmierne ucieplenie stawów;
- sztywność poranna;

- zmiany typowe dla tuszczycy na skórze i paznokciach (u większości chorych zmiany takie wyprzedzają zmiany stawowe);
- zapalny ból pleców;
- ograniczenie ruchomości w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym kręgosłupa;
- deformacje palców (palec kietbaskowaty - bardzo charakterystyczny dla ŁZS, palce teleskopowe, butonierkowate w kształcie szyi tabędziej), którym towarzyszą zaczerwienienie, obrzęk i ból, bolesność i obrzęk w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej (często dotyczy ścięgna Achillesa).

Na podstawie obecności takich czynników, jak zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców kietbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką - patrz tabela poniżej [Sokolik 2015].

Tabela 1. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby [Sokolik 2015].

| Postać | | |
|--|---|---|
| Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie < 5 stawów obwodowych; • niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym; • brak upośledzenia sprawności; • minimalna wartość wskaźnika jakości życia; • dość dobra subiektywna ocena chorego; • powierzchnia chorobowo zmienionej skóry < 5, PASI < 5 lub brak objawów ze strony skóry; • łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności; • objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgniastych; • objawy dactylitis bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych. | <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • umiarkowane pogorszenie sprawności; • zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI > 4; • objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności; • objawy dactylitis z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca. | <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • nasilone zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • znaczna niesprawność; • zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry > 10; PASI > 10; • brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa; • pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgniastych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w więcej niż dwóch miejscach; • objawy dactylitis mimo leczenia. |

2.4 Rozpoznanie i diagnostyka

2.4.1 Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach [Stanisławska-Biernat 2012]:

1. tłuszczycza stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.);
2. typowe zmiany tłuszczycowe paznokci - odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.);
3. ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.);
4. *dactylitis* (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kietbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.);
5. cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt.).

2.4.2 Kryteria wg Bennetta

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta [Helliwell 2005]:

1. kryterium obowiązkowe - dodatni wywiad w kierunku tłuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
2. kryteria dodatkowe:
 - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
 - obecność *dactylitis*;
 - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
 - nieobecność guzków reumatoidalnych;
 - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;

- nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
- obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne (przynajmniej dwa z wymienionych muszą być spełnione) [Szczeklik 2013].

2.4.3 Badania pomocnicze

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego [Stanisławska-Biernat 2012, Szczeklik 2013].

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności; w innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia [Szczeklik 2013].

2.6 Epidemiologia

Ocenia się, że łuszczycyca dotyka około 2% populacji, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% tej grupy chorych. ŁZS w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem postaci z zajęciem stawów kręgosłupa, która znacznie częściej spotykana jest wśród mężczyzn (3 razy częściej) [Szczeklik 2013]. Początek choroby przypada zwykle między 20. a 50. r.ż., choć zdarza się także postać młodzieńcza. Uważa się także, że ŁZS u pacjentów z łuszczycą często pozostaje niezdiagnozowane [Stolwijk 2012].

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii (jedno z dwóch badań określających zapadalność w Finlandii

[Savolainen 2003]]. Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia (inne badanie niż cytowane wcześniej) wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określa trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 - zapadalność standaryzowana ze względu na wieki płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999 [Stolwijk 2012, Wilson 2009, Hanova 2010, Kaipainen-Seppanen 1996, Shbeeb 2000, Soderlin 2002, Alamanos 2003, Soriano 2011].

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech [Stolwijk 2012]. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07% [Soriano 2011], w Ameryce Północnej wynosiła 0,16% [Wilson 2009] (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych na temat chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej [Stolwijk 2012].

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia ZZSK). Z drugiej strony, zakładając, że na tuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na tuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys. [Szczeklik 2013].

Wnioskowane stosowanie sekukinumabu, ograniczone jest do populacji dorosłych pacjentów z ciężką i aktywną postacią ŁZS, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na tradycyjnie stosowane leki (przede wszystkim LMPCh) oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian tuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Leczenie takich chorych odbywa się obecnie w ramach programu lekowego *Leczenie tuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. W programie lekowym leczeni są również pacjenci, którzy nie są uwzględnieni we wniosku dla sekukinumabu w dawce 150 mg, tj. pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz pacjenci ze zmianami tuszczycowymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych można stwierdzić, że do dnia 20.07.2016 w programie leczenia biologicznego uczestniczyło 1 330 osób chorujących na ŁZS. Zgodnie z programem, zarejestrowano 210 pacjentów z ŁZS w remisji [Protokół 90]. W protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych nie ma informacji, jaki odsetek z tych pacjentów został zakwalifikowany w oparciu o kryteria dermatologiczne oraz jaki odsetek stanowią chorzy, którzy są leczeni kolejnym lekiem biologicznym. Tę ostatnią z liczb można oszacować patrząc na stosunek pacjentów kwalifikowanych do I i II linii leczenia wg danych raportowanych w

protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Wg tych danych, od początku raportowania chorych w programie, około 10% zostało zakwalifikowanych do zmiany leku na kolejny rzut (II linia), co oznacza, że można szacować, iż około 1200 pacjentów z obecnie leczonych to chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi. Należy również przypuszczać, że ze względu na charakter programu (reumatologia) oraz dostępność programu lekowego dla chorych z tuszczycą plackowatą, zmiany skórne są rzadkim kryterium włączenia do leczenia. Założenie to znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów w klinicznych leczących chorych w programie lekowym.

2.7 Skutki społeczne ŁZS

Wszystkie przewlekłe choroby zapalne, z uwagi na długość ich trwania oraz postępujące ograniczanie sprawności chorych, generują znaczne koszty dla społeczeństwa [Samoliński 2015]. Łuszczycowe zapalenie stawów może znacząco wpłynąć na zdolność do pracy oraz wykonywanie codziennych czynności [NHSC 2012]. W badaniu przeprowadzonym w Niemczech w 2002 roku, pacjenci z ŁZS rocznie zrealizowali 20,3 wizyt u lekarza ogólnego oraz 3,9 wizyt u reumatologa, natomiast 12,3% badanych pacjentów było hospitalizowanych w poprzednim roku. Powyższe dane, dotyczące wykorzystania opieki zdrowotnej, pokrywały się z danymi uzyskanymi dla chorych z RZS oraz były nieco wyższe niż dla pacjentów z ZZSK [Lee 2010].

W ramach przeprowadzonego w Polsce projektu *Konstruktywni*, analizowano rozpowszechnienie oraz koszty chorób przewlekłych, a w szczególności chorób o podłożu zapalnym, uwarunkowanych immunologicznie (IMIDs - *Immune-Mediated Inflammatory Diseases*), w tym tuszczycowego zapalenia stawów [Samoliński 2015].

W powyższym badaniu oszacowano, że w 2010 roku bezpośrednie koszty leczenia tuszczycowego zapalenia stawów osiągnęły wartość blisko 14 mln zł. Najwyższe koszty poniesiono na leczenie osób w wieku 45-59 lat (ok. 8,5 mln zł), a najniższe w grupie poniżej 25. roku życia (ok. 5 tys. zł) (niższe wartości opracowano na podstawie próby danych NFZ) [Samoliński 2015].

W ramach projektu *Konstruktywni* przeprowadzono również badanie *MZW – Wydajni w pracy*, które miało na celu ocenę wpływu IMIDs na wydajność pracy. Analiza świadczeń wypłaconych przez ZUS w 2010 roku osobom z IMIDs, w tym z ŁZS, wykazała, że niezdolność do pracy osób z IMIDs wiązała się z wydatkami publicznego ubezpieczyciela rządu 319 mln zł (renty z tytułu niezdolności do pracy, renty socjalne). Najwyższy udział rent z tytułu niezdolności do pracy w strukturze wydatków dotyczył ZZSK, RZS i ŁZS (w przypadku ŁZS - 81%). Największa liczba dni na zwolnieniu z powodu przewlekłych chorób zapalnych w ciągu roku jest wywołana tuszczycowym lub enteropatycznym zapaleniem stawów - średnia liczba dni absencji w roku 2010

wynosiła 37. Średni koszt absencji chorobowej na osobę wyniósł dla ŁZS 1922 zł [Samoliński 2015].

Wyniki badania przeprowadzonego na 50 chorych z tłuszczycowym zapaleniem stawów potwierdzają ciężar kosztów pośrednich. Chorzy z ŁZS średnio tracili 2,88 dni pracujących w każdym miesiącu pracy, średni spadek produktywności w miejscu pracy wynosił zaś 24,1%. Średnie miesięczne koszty pośrednie oszacowano przy wykorzystaniu metody kapitału ludzkiego na poziomie 864,01 zł w przeliczeniu na pacjenta przy uwzględnieniu wielkości produktu krajowego brutto *per capita*, oraz, w przeliczeniu na jednego pracownika w 2014 r., na poziomie 2025,46 zł przy uwzględnieniu wartości dodanej brutto i 876,56 PLN przy uwzględnieniu przychodu brutto. Stwierdzono także obniżenie jakości życia pacjentów. Całkowite koszty pośrednie były negatywnie skorelowane z jakością życia. Większa aktywność choroby oznaczała niższe wartości użyteczności i wyższe koszty pośrednie [Kawalec 2016].

2.8 Wytyczne kliniczne leczenia tłuszczycowego zapalenia stawów

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów. Zidentyfikowano 8 wytycznych praktyki klinicznej.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

- wytyczne *The European League Against Rheumatism* (EULAR), 2012 i ich aktualizacja z 2015 roku;
- zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w ŁZS, opublikowane w *Rheumatologii*, 2012;
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* (PTD), 2010;
- wytyczne *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA), 2009 i ich aktualizacja z 2015 roku;
- wytyczne *The British Society for Rheumatology* (BSR), 2012;
- wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), 2010;
- wytyczne *American Academy of Dermatology* (AAD), 2008;
- wytyczne *Mayo Clinic* (MAYO), 2014.

Włączono także 5 wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowanych przez autorów w AWA nr OT.4351.11.2016, ukończonej 10.06.2016:

- wytyczne *Portuguesa Society of Rheumatology* (PSR), 2015;
- stanowisko grupy francuskich ekspertów (FGE), 2014;
- stanowisko grupy hiszpańskich ekspertów (HGE), 2014;
- wytyczne *Spanish Society of Rheumatology* (SSR), 2011;
- wytyczne *Italian Society for Rheumatology* (ISR), 2011

Dodatkowo, na stronie brytyjskiej agencji *National Horizon Scanning Centre* (NHSC) odnaleziono dokument zawierający opis sekukinumabu, stosowanego w populacji

pacjentów z aktywnym i postępującym ŁZS oraz niewystarczającą odpowiedzią na poprzednią terapię LMPCh. Niniejszy dokument, został opracowany w listopadzie 2012 roku (nie były wówczas dostępne wyniki z badań klinicznych, w których oceniano sekukinumab w populacji pacjentów z ŁZS). Stanowi on skrócony przegląd informacji dotyczących sekukinumabu. Autorzy niniejszego raportu, zaznaczyli w 2012 roku, że w przypadku dopuszczenia do obrotu sekukinumabu, stałby się on pierwszym, dostępnym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A, mogącym zapewnić dodatkową opcję leczenia pacjentów z powyżej wymienionym wskazaniem [NHSC 2012].

W leczeniu tuszczycowego zapalenia stawów lekami pierwszego rzutu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W przypadku niepowodzenia terapii NLPZ, w pierwszej kolejności zaleca się zastosowanie konwencjonalnych, syntetycznych LMPCh. Terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z aktywną postacią ŁZS, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu LMPCh.

Zalecenia dotyczące stosowania sekukinumabu w leczeniu ŁZS pojawiły się w dwojgu najnowszych wytycznych (aktualizacja wytycznych EULAR 2015 i aktualizacja wytycznych GRAPPA 2015). Wynika, to z faktu, że sekukinumab dopiero pod koniec 2015 roku, został zarejestrowany przez EMA we wnioskowanym wskazaniu [EMA 2015]. Sekukinumab zalecany jest pacjentom z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh, bądź pacjentom, u których nie można zastosować inhibitorów TNF-alfa lub celowanych, syntetycznych LMPCh.

Szczegółowe zalecenia przedstawione w zidentyfikowanych wytycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wytyczne kliniczne leczenia tłuszczycowego zapalenia stawów.

| Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-------------|--|--|
| Europa | EULAR 2012 i aktualizacja z 2015 roku – EULAR 2015 | <p>Zalecenia – EULAR 2012</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony narządu ruchu. 2. U chorych z aktywną chorobą (szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi) należy rozważyć już we wczesnym okresie leczenie za pomocą LMPCh, takich jak MTX, SSZ, leflunomid. 3. U chorych z aktywnym ŁZS i istotną klinicznie tłuszczycą preferowane powinny być leki równocześnie zmniejszające objawy tłuszczycy, takie jak MTX. 4. Miejscowe iniekcje GKS powinny być traktowane jako leczenie wspomagające w ŁZS; GKS podawane ogólnie mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności w najniższej skutecznej dawce. 5. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden syntetyczny LMPCh, np. MTX, powinno być rozpoczęte leczenie inhibitorem TNF. 6. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgna i/lub dactylitis i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS można rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 7. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 8. Stosowanie inhibitorów TNF może być także wyjątkowo rozważone u chorych z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh. 9. U chorych, którzy nie zareagowali adekwatnie na leczenie jednym inhibitorem TNF, powinno się rozważyć zmianę na inny inhibitor TNF. 10. Dostosowując leczenie, obok aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę także inne aspekty, takie jak współistniejące schorzenia czy kwestie związane z bezpieczeństwem. <p>Fazy leczenia tłuszczycowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR</p> <p>Faza 1 Jeśli rozpoznano aktywne ŁZS, rozpocząć leczenie NLPZ i ewentualnie miejscowo stosować iniekcje GKS. Jeśli nie osiągnięto małej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy drugiej. Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórnymi lub bez nich), przejść od razu do fazy drugiej. Jeśli nasilone są zmiany skórne, należy skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz leczenia).</p> <p>Faza 2 Przejść do niej, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie pierwszej. Podać</p> |

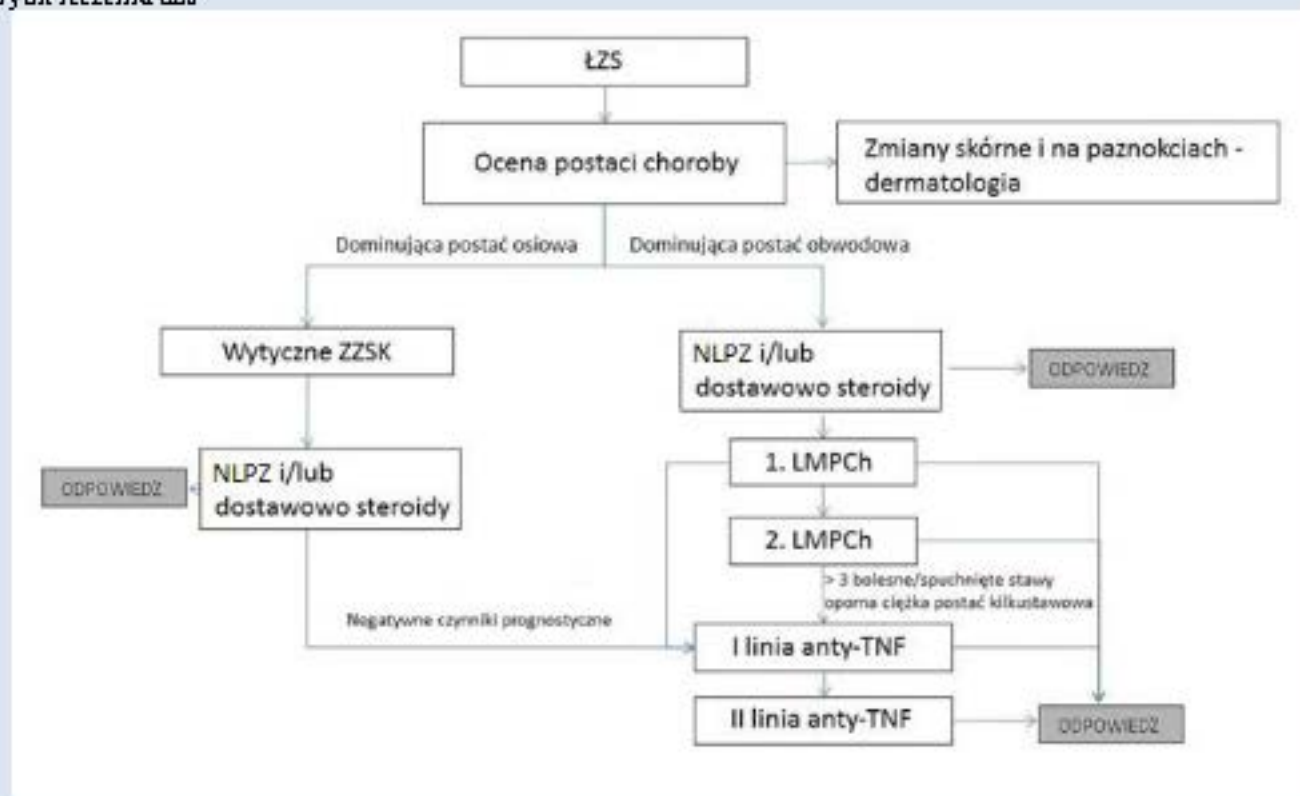
| | | |
|----------------|-------------------------------------|--|
| | | <p>MTX we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX podać leflunomid lub SSZ, lub ewentualnie cyklosporynę A. Jeśli osiągnięto małą aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować; jeśli nie – przejść do fazy trzeciej. Jeśli dominuje postać osiowa choroby lub ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniowych, przejść bezpośrednio do fazy trzeciej.</p> <p>Faza 3 Przejść do niej, gdy nie osiągnięto zamierzonej poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie drugiej, jeśli u chorego występują czynniki złego rokowania, przejść do leczenia inhibitorem TNF-α (z syntetycznym LMPCh lub bez). Jeśli nie wystąpią czynniki złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim syntetycznym LMPCh lub leczenie skojarzone dwoma LMPCh; jeśli osiągnięto małą aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować; jeśli celu nie osiągnięto – dodać inhibitor TNF. Jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniowych, przejść do leczenia inhibitorem TNF.</p> <p>Faza 4 Przejść do niej, gdy nie osiągnięto poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie trzeciej. Zamień nieskuteczny inhibitor TNF na inny (z syntetycznym LMPCh lub bez). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zamień na kolejny inhibitor TNF (z syntetycznym LMPCh lub bez). (Tłumaczenie: Staniszewska-Biernat E, Świerkot J, Tlustochowicz W, Spondyloartropatie: Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2:93-102).</p> <p><u>Zalecenia – EULAR 2015</u> W aktualizacji wytycznych EULAR z 2015 roku zawarto następujące zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w przypadku niepowodzenia terapii NLPZ oraz miejscowego leczenia aktywnej postaci choroby w pierwszej kolejności zaleca się zastosowanie konwencjonalnych, syntetycznych LMPCh, a następnie, jeżeli będzie to konieczne, biologicznych LMPCh lub celowanych, syntetycznych LMPCh; 2. biologicznymi LMPCh, stosowanymi w pierwszej kolejności są inhibitory TNF-alfa; 3. pacjentom, u których nie można zastosować inhibitorów TNF-alfa lub celowanych, syntetycznych LMPCh (np. apremilastu) zaleca się podanie ustekinumabu lub sekukinumabu. |
| Polska | KK 2012 [Staniszewska-Biernat 2012] | Wytyczne leczenia ŁZS w całości bazują na opublikowanych w 2012 r., przedstawionych powyżej wytycznych EULAR. |
| Polska | PTD 2010 | W przypadku łuszczykowego zapalenia stawów, terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów, u których obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością trzech lub więcej bolesnych i trzech lub więcej obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w monoterapii lub politerapii. |
| Międzynarodowe | GRAPPA 2009 i aktualizacja | <u>Zalecenia – GRAPPA 2012</u> Zapalenie stawów obwodowych – w lżejszej postaci choroby stosować NLPZ, można także rozważyć dostawowe zastosowanie glikokortykosteroidów. W umiarkowanym i ciężkim przebiegu choroby zaleca się LMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, |

| | | |
|------------|---------------------------|---|
| | z 2015 roku – GRAPPA 2015 | <p>metotreksat i cyklosporyna] i inhibitory TNF-α (rekomendowane u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przynajmniej jednym LMPCh lub u tych z niekorzystnym rokowaniem; zarejestrowane we wskazaniu do 2009 r. inhibitory TNF uważane są za jednakowo skuteczne). W łagodnym lub średnio ciężkim przebiegu osiowej postaci choroby zaleca się NLPZ, fizykoterapię oraz edukację, analgezję i iniekcje do stawów krzyżowo-biodrowych, zaś przy ciężkim nasileniu – inhibitory TNF. W ciężkim zapaleniu przyzępów ścięgniętych także zaleca się inhibitory TNF, zaś w lżejszych postaciach – NLPZ oraz LMPCh, choć siła dowodów potwierdzających takie działanie w tym wypadku jest mniejsza. W zapaleniu stawów międzypaliczkowych rekomenduje się infliksymab (najwyższy poziom dowodów), ewentualnie NLPZ, kortykosteroidy i LMPCh. Wytyczne zawierają także zalecenia leczenia zmian skóry i paznokci.</p> <p><u>Zalecenia – GRAPPA 2015</u></p> <p>W aktualizacji GRAPPA z 2015 roku przedstawiono następujące rekomendacje dotyczące stosowania sekukimumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie łuszczycy płackowatej; • warunkowe rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie zapalenia stawów obwodowych u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh; ◦ leczenie zapalenia stawów obwodowych u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne; ◦ leczenie osiowego ŁZS u pacjentów, którzy nie stosowali przedtem żadnych leków biologicznych; ◦ leczenie osiowego ŁZS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne; ◦ leczenie zapalenia palców; ◦ leczenie zapalenia przyzępów ścięgniętych; ◦ leczenie łuszczycy paznokci; • nierekomendowane, ze względu na brak dowodów: <ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie zapalenia stawów obwodowych u pacjentów, którzy nie stosowali przedtem żadnych LMPCh. <p>Zalecenia przedstawione powyżej opracowano w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.</p> |
| Portugalia | PSR 2015 | <p>Osoby z aktywnym, obwodowym ŁZS powinny się rozważyć jako kandydatów do leczenia biologicznego, kiedy wystąpi ≥ 5 obrzękniętych stawów (z 66 możliwych) w dwóch oddzielnych pomiarach, w odstępach ≥ 1 miesiąc. W przypadku pacjenta z jednym/kilka zapaleniami stawów (1-4 obrzęknięte stawy) decyzja o leczeniu biologicznym powinna być podjęta indywidualnie, wg opinii reumatologa, biorąc pod uwagę ciężkość choroby i obecność złych czynników prognostycznych. Terapia biologiczna jest zalecana w leczeniu aktywnego obwodowego ŁZS, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ≥ 1 klasyczny, syntetyczny LMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez ≥ 3 miesiące w standardowej dawce docelowej, o ile nie wystąpi nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazanie. W przypadku braku złych czynników prognostycznych, może być rozważony drugi klasyczny, syntetyczny LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna) lub ich skojarzenie.</p> |

| | | |
|------------------|-----------------|--|
| | | <p>przy czym należy przeprowadzić powtórzną ocenę kliniczną po 3 dodatkowych miesiącach terapii. W przypadku jednego/kilku stawów objętych stanem zapalnym, powinno się stosować dostawowo kortykosteroidy.</p> <p>Osoby z aktywnym, osiowym ŁZS kwalifikują się do leczenia biologicznego, kiedy BASDAI ≥ 4 lub ASDAS ≥ 2.1, w dwóch oddzielnych pomiarach wykonanych w ≥ 1-miesięcznych odstęпах i przy pozytywnej opinii reumatologa.</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (tj. trwającym ≥ 3 miesiące) aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) i miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów (gdy dotyczy, a nie ma przeciwwskazań).</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (tj. trwającym ≥ 3 miesiące) aktywnym zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) i klasyczne, syntetyczne LMPCh oraz ≥ 2 miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, gdy dotyczy. Sekukinumab nie był zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w czasie powstawania wytycznych, jednak wstępne wyniki badań określono jako obiecujące.</p> |
| <p>Francja</p> | <p>FGE 2014</p> | <p>Wszystkie decyzje powinny być podejmowane przez reumatologa i dermatologa. W obwodowym ŁZS zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii: NLPZ (stopień A) lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony obecnością łuszczycy skóry (stopień B); • w II linii w przypadku zajęcia jednego lub kilku stawów: infiltrację (wstrzyknięcie dostawowe) kortykosteroidami (stopień C) i/lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony obecnością łuszczycy skóry (stopień B), a w przypadku zajęcia wielu stawów: konwencjonalne LMPCh, w tym leflunomid (najlepszy poziom dowodów) lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony obecnością łuszczycy skóry (stopień B); • w III linii w przypadku zajęcia jednego lub kilku stawów z łuszczycą skóry: konwencjonalne LMPCh (stopień B), a w przypadku zajęcia wielu stawów: leki biologiczne (stopień B); fizykoterapia jest opcjonalna (stopień D). <p>W osiowym ŁZS zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii: NLPZ (stopień D), fizykoterapię (stopień D), infiltrację kortykosteroidami (stopień C); • w II linii: leki biologiczne (stopień B). <p>W przypadku ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgien/palców zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii: NLPZ (stopień A), fizykoterapię (stopień D), infiltrację kortykosteroidami (stopień C); • w II linii: konwencjonalne LMPCh lub leki biologiczne (stopień B). <p>W wytycznych nie wyszczególniono informacji dotyczących stosowania sekulinumabu w analizowanym wskazaniu.</p> |
| <p>Hiszpania</p> | <p>HGE 2014</p> | <p>U pacjentów z łagodnym, obwodowym ŁZS, z zajęciem skóry, odpowiadającym na miejscową terapię (kortykosteroidy, analogi witaminy D) i fototerapię UV-B lub UV-A + psoralen, skuteczne są NLPZ w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi iniekcjami glikokortykosteroidów. Jeżeli nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą terapię choroby skóry albo wymaga ona leczenia systemowego, zaleca się LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu). U pacjentów z chorobą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się również LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu), a nawet niskie dawki kortykosteroidów. Jeżeli pacjenci mają również chorobę skóry, z ostrzeżeniem powinno się prowadzić się leczenie kortykosteroidami, które mogą zaostrzyć łuszczycę. W ŁZS dominującym obwodowo leczenie biologiczne powinno się rozważyć w przypadku braku odpowiedzi na leczenie LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu) trwające ≥ 3 miesiące, podczas</p> |

| | |
|-----------|--|
| | <p>których przez ≥ 2 miesiące pacjenci otrzymywali pełne dawki (z wyjątkiem ich ograniczenia z powodu nietolerancji czy toksyczności) lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania leczenia LMPCh, czy też nietolerancji ww. leczenia.</p> <p>Leczenie NLPZ i fizjoterapia są (linią leczenia osiowego ŁZS o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, kiedy choroba skóry nie wymaga leczenia LMPCh lub biologicznego. Od kiedy nie wykazano skuteczności LMPCh w osiowym ŁZS, terapia biologiczna jest zalecana w przypadku braku właściwej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ podawane przez ≥ 4 tyg. w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce (z wyjątkiem wystąpienia przeciwwskazań lub dowodów na jej toksyczność) lub oporności choroby skóry na terapię miejscową, albo konieczności zastosowania terapii ogólnej.</p> <p>Jeżeli w ciągu 3-4 miesięcy od rozpoczęcia terapii biologicznej nie wystąpi odpowiedź, lub jeżeli wstępna odpowiedź zostanie utraczona, nie ma dowodów naukowych uzasadniających celowość zmiany dawki aktualnie podawanego leku. W takich sytuacjach powinno się rozważyć zmianę leku na inny lek biologiczny. W przypadku uzyskania odpowiedzi, lek powinien być kontynuowany razem z LMPCh.</p> <p>W wytycznych nie wyszczególniono informacji dotyczących stosowania sekukinumabu w analizowanym wskazaniu.</p> |
| Hiszpania | <p>SSR 2011</p> <p>Terapia biologiczna jest wskazana u pacjentów z aktywną chorobą oporną na konwencjonalne leki (tj. NLPZ, LMPCh). Wyjątkiem są szczególne okoliczności, kiedy ŁZS jest poważne (rozpręstrzenie się łuszczycy, zapalenie przyzęcia, zapalenie ścięgien, zapalenie palców, zapalenie jednego stawu, zapalenie błony naczyniowej oka), wyraźnie ogranicza jakość życia i możliwości wypoczynku i pracy. Wówczas leczenie biologiczne można zastosować bez potrzeby wyczerpywania możliwości leczenia konwencjonalnego.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i objawami obwodowymi, zaleca się LMPCh (metotreksat i leflunomid), z powodu ich relacji korzyści do ryzyka. Terapię biologiczną powinno się rozważyć w ŁZS dominującym obwodowo, kiedy nie uzyskano właściwej odpowiedzi na LMPCh lub ich skojarzenie przez ≥ 3 miesiące, z czego przez ≥ 2 miesiące leki podawano w pełnej dawce (z wyjątkiem sytuacji, gdy dawkę ograniczono z powodu nietolerancji lub toksyczności leku).</p> <p>W ŁZS dominującym osiowo, terapię biologiczną powinno się rozważyć po nieskuteczności ≥ 2 NLPZ, które stosowano przez 4 tyg., w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce każdy, z wyjątkiem dowodów na toksyczność lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.</p> <p>W wytycznych nie wyszczególniono informacji dotyczących stosowania sekukinumabu w analizowanym wskazaniu.</p> |

Algorytm leczenia ŁZS



Wytyczne leczenia ŁZS lekami biologicznymi

1. Leczenie z pomocą inhibitorów TNF należy rozważyć u pacjentów z aktywną chorobą (co najmniej 3 bolesne i spuchnięte stawy), u których nie powiodło się leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnym LMPCh lub tylko jednym, gdy rokowanie jest niekorzystne (5 lub więcej zajętych stawów wraz z podniesionym CRP utrzymującym się ponad 3 miesiące, i/lub zniszczenia strukturalne stawu spowodowane chorobą, i/lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów).
2. Wszystkie zarejestrowane inhibitory TNF są zalecane u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a ostateczny wybór należy do lekarza prowadzącego, który powinien uwzględnić współistniejące schorzenia, preferencje pacjenta

| | | |
|--------|----------|--|
| Wrochy | | <p>i opłacalność terapii. W przypadku pacjentów gwałtownie potrzebujących opanowania łuszczyicy skóry, zaleca się wybór inhibitora TNF zgodnie z wytycznymi British Association of Dermatology (BAD).</p> <p>3. Należy kontynuować terapię z wykorzystaniem inhibitorów TNF u pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź po trzech miesiącach leczenia. U pacjentów, którzy częściowo odpowiedzieli na leczenie w tym czasie (niepełna poprawa w zakresie bólesności i opuchlizny stawów i brak jakiegokolwiek pogorszenia mierzonego w skali PsARC), należy kontynuować leczenie przez kolejnych 12 tygodni i, jeśli nastąpi pełna poprawa, dalej podawać leki.</p> <p>4. Terapię z wykorzystaniem inhibitorów TNF należy rozważyć u pacjentów z oporną, kilkustawową postacią choroby, u których ma ona znaczący wpływ na samopoczucie, oraz u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma LMPCh oraz terapia dostawowa. Podanie inhibitorów TNF powinno się rozważyć w przypadku pacjentów z osiową postacią choroby na tych samych warunkach, jakie opisano w wytycznych BSR dotyczących leczenia zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>5. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie jednym inhibitorem TNF, należy rozważyć podanie innego inhibitora TNF, a odpowiedź w takim wypadku powinna być oceniana w taki sam sposób, jak przy podaniu pierwszego leku.</p> <p>Dokument zawiera także wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów TNF w specjalnych grupach pacjentów. Powyższe wytyczne mają zostać zaktualizowane w 2016 roku.</p> |
| | ISR 2011 | <p>Terapię inhibitorem TNF-α powinno się rozważyć u pacjentów z aktywnym, obwodowym ŁZS, głównie charakteryzującym się zapaleniem błony maziowej, jeżeli nie odpowiedzieli na terapię NLPZ i na ≥ 1 najczęściej stosowany LMPCh (m etotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, leflunomid) podawany w monoterapii lub skojarzeniu przez ≥ 3 miesiące (przez 2 miesiące w pełnych dawkach terapeutycznych lub tolerowanych, o ile nie ma przeciwwskazań). Pacjenci z zapaleniem jednego lub kilku stawów kwalifikowani do leczenia inhibitorem TNF-α powinni być po niepowodzeniu ≥ 2 iniekcji kortykosteroidu. Dodatkowo, pacjenci powinni mieć: ≥ 1 stan zapalny stawu (czuły i bolący, które nie mija po odpoczynku), poziom bólu oznaczony na skali VAS na ≥ 40 na 100 mm i wartość HAQ-DI $\geq 0,5$, pozytywną opinię eksperta. Można również rozważyć leczenie biologiczne u pacjentów, u których rozwinęła się nowa erozja lub u których wystąpiło pogorszenie wcześniej istniejącej erozji mimo leczenia konwencjonalnego, nawet jeżeli wykazują akceptowalną kliniczną odpowiedź na to leczenie.</p> <p>Terapię inhibitorem TNF-α powinno się rozważyć u pacjentów z aktywnym ŁZS charakteryzującym się dominującym zajęciem osiowym (stan zapalny stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa) wg wytycznych ASAS, jeżeli nie uzyskano u nich odpowiedzi na leczenie ≥ 2 NLPZ stosowanymi przez 3 miesiące w maksymalnych dawkach, a dodatkowo spełniają 2 następujące kryteria: mają pozytywną opinię eksperta oraz wynik BASDAI ≥ 40 mm.</p> <p>Terapię inhibitorem TNF-α powinno się rozważyć u pacjentów z ŁZS charakteryzującym się głównie obwodowym zapaleniem przyzęścia ścięgna lub zapaleniem palców, jeżeli nie uzyskano u nich odpowiedzi na 3-miesięczną terapię NLPZ i na ≥ 1 LMPCh, oraz na miejscową terapię kortykosteroidami (≥ 2 iniekcje) i jeżeli uzyskali pozytywną opinię eksperta oraz dodatkowo spełniają 2 następujące kryteria: poziom bólu na skali VAS ≥ 40 na 100 mm, wynik HAQ-DI $\geq 0,5$ i tkiwość</p> |

| | | |
|---------|-----------|---|
| | | <p>pozazapalną przyczepów ścięgien ≥ 2 na skali Likerta 0-4 (w przypadku zapalenia przyczepów ścięgien) lub mają je jednakowo spuchnięty palec/palce i twardość poza obrzmiałymi palcami ≥ 2 na skali Likerta 0-4 (w przypadku zapalenia palców). Pacjentom po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-α zaleca się podanie innego inhibitora TNF-α i ocenę jego skuteczności po 3 miesiącach.</p> |
| Szkocja | SIGN 2010 | <ol style="list-style-type: none"> 1. NLPZ – zalecane jako środek zmniejszający krótkoterminowo uciążliwość objawów (o ile nie ma przeciwwskazań). 2. LMPCh – leflunomid jest lekiem zalecanym w leczeniu aktywnego ŁZS, można rozważyć także podanie sulfasalazyny i metotreksatu. Nie zaleca się terapii z wykorzystaniem metotreksatu w połączeniu z cyklosporyną ani domięśniowego podania soli złota. 3. Inhibitory TNF (adalimumab, infliksymab i etanercept) – zalecane w leczeniu aktywnej choroby u pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na co najmniej dwa LMPCh (lub u których występuje nietolerancja/istnieją przeciwwskazania do stosowania tych leków). |
| USA | AAD 2008 | <p>W lekkiej postaci ŁZS zaleca się NLPZ lub dostawowe podanie kortykosteroidów. W umiarkowanej i ciężkiej postaci ŁZS zalecane jest stosowanie metotreksatu i/lub inhibitorów TNF jako terapii pierwszej linii. Zarejestrowane do 2008 r. inhibitory TNF (adalimumab, etanercept i infliksymab) traktowane są jako równie skuteczne.</p> |
| USA | MAYO 2014 | <ol style="list-style-type: none"> 1. NZPL (ibuprofen, naproksen) – mogą przyczynić się do zmniejszenia bólu i stanu zapalnego (działania niepożądane mogą obejmować podrażnienie żołądka, problemy z sercem, uszkodzenie nerek, wątroby). 2. LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) – mogą spowolnić postęp ŁZS oraz zapobiec trwałym uszkodzeniom stawów i innych tkanek (działania niepożądane mogą obejmować uszkodzenia wątroby, supresję szpiku kostnego, ostre zapalenie płuc). 3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna) – hamują układ odpornościowy (mogą zwiększać podatność na zakażenia). 4. Inhibitory TNF-α (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certalizumab pegol) – mogą zmniejszyć ból, poranną sztywność i nadwrażliwość lub obrzęk stawów (potencjalne działania niepożądane to nudności, biegunka, wypadanie włosów i zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń). |

2.9 Rekomendacje refundacyjne

2.9.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) był przedmiotem obrad Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach wniosku o refundację we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości | Rekomendacja Prezesa Agencji |
|--|---|---|---|
| Cosentyx (sekukinumabum) kod EAN: 5909991203832, we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku Rekomendacja Prezesa Agencji nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 roku | Zalecenia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.- strz.; 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832, we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego, w ramach programu <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)</i> . Uzasadnienie: Dowody naukowe wskazują na wysoką efektywność kliniczną wnioskowanej technologii w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem i ustekinumabem) u pacjentów z łuszczycą o ciężkim nasileniu. Równocześnie efektywność sekukinumabu jest nieco mniejsza niż infliksimabu. Rada zwraca uwagę, że poza infliksimabem, pozostałe komparatory stosowane są w Polsce u pacjentów z większym, niż we wnioskowanym wskazaniu, nasileniem choroby (PASI > 18). Ponadto, minimalna wartość PASI (>10) umożliwiająca włączenie sekukinumabu nie jest zgodna z wartością stosowaną w badaniach klinicznych z sekukinumabem, gdzie kryterium włączenia do badań było PASI > 12. Czas trwania leczenia proponowany | Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)</i> . Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx na proponowanych warunkach. |

w programie wynosi 96 tygodni, przy braku porównawczych danych klinicznych pochodzących z badań trwających dłużej niż 52 tygodnie. Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w porównaniu do większości komparatorów, Rada uważa za niezasadne finansowanie sekukinumabu we wnioskowanym wskazaniu.

2.9.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia rekomendacji dla sekukinumabu we wnioskowanym wskazaniu przeszukano również strony internetowe następujących organizacji działających w ochronie zdrowia, agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* - Wielka Brytania;
- *Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM)* - Wielka Brytania;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* - Wielka Brytania;
- *National Horizon Scanning Centre (NHSC)* - Wielka Brytania;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - Szkocja;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* - Francja;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* - Kanada;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* - Australia;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* - Walia;
- *Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)* - Szwecja;
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)* - Belgia;
- *Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL)* - Czechy;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* - Niemcy;
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)* - Niemcy;
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* - USA.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania sekukinumabu w leczeniu tłuszczowego zapalenia stawów. Niemiecka agencja IQWiG stwierdziła, że nie ma możliwości oceny dodatkowych korzyści ze stosowania sekukinumabu w ŁZS z powodu braku odpowiednich badań (zaznaczono, że ostateczną decyzję podejmie G-BA (G-BA wydało pozytywną rekomendację dla sekukinumabu stosowanego w ŁZS).

Dodatkowo, na stronie NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*), zamieszczono informacje o przygotowywanej ocenie: *Łuszczycowe zapalenie stawów –*

certolizumab pegol i sekukinumab (po LMPCh) - przewidywana data publikacji: luty 2017 [NICE 2017].

Informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.

| Kraj | Agencja | Rekomendacja | Miesiąc i rok | Komentarz |
|-----------|--|--------------|---------------|--|
| Australia | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [PBAC 2016] | Pozytywna | Marzec, 2016 | <p>PBAC zaleca wprowadzenie sekukinumabu na listę leków refundowanych w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci ŁZS, na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z certolizumabem pegol i ustekinumabem.</p> <p>Za dawki jednakowej efektywności uznano 150 mg lub 300 mg sekukinumabu podawanych w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4, a następnie 150 mg lub 300 mg co miesiąc, 45 mg ustekinumabu w tygodniach 0, 4, a następnie co 12 tygodni oraz 400 mg certolizumabu podawanych w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie 200 mg certolizumabu co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.</p> <p>We wniosku o refundację przedstawiono pięć porównań pośrednich, na podstawie 9 RCT. Szóste porównanie pośrednie skonstruowano pomiędzy sekukinumabem a zbiorczą metaanalizą wszystkich biologicznych LMPCh.</p> |
| Francja | Haute Autorité de Santé [HAS 2016] | Pozytywna | Maj, 2016 | <p>Agencja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą włączenia sekukinumabu (stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem) na listę leków refundowanych, w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na LMPCh okazała się niewystarczająca, przy czym korzyść z terapii lekiem Cosentyx® 150 mg określono jako umiarkowaną (brak dodatkowych korzyści w stosunku do obecnie dostępnych leków). Opinię poparto poniższymi stwierdzeniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trudność oceny efektu terapeutycznego na podstawie badania FUTURE 2 ze względu na włączenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do leczenia biologicznego (pacjenci dotychczas nieleczeni LMPCh); • brak możliwości porównania z inhibitorami TNF; |

| | | | | |
|--------|--|------------|----------------|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • brak udowodnionej skuteczności w zakresie spowolnienia procesu uszkodzenia stawów (choć istnieją terapie pozwalające na osiągnięcie takiej korzyści). |
| Niemcy | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG 2016]</i> | Brak | Marzec, 2016 | Na podstawie sprawozdań złożonych przez wnioskodawcę nie jest możliwe dokonanie oceny dodatkowych korzyści sekukinumabu w porównaniu z odpowiednimi komparatorami (inhibitorami TNF-alfa) w ŁZS ze względu na brak odpowiednich badań. Podkreślono, że G-BA, podejmie ostateczną decyzję w sprawie oceny dodatkowych korzyści sekukinumabu. |
| | <i>Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA 2016]</i> | Pozytywna | Czerwiec, 2016 | G-BA rekomenduje stosowanie sekukinumabu (Cosentyx®) w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na uprzednie leczenie LMPCh. |
| Walia | <i>All Wales Medicines Strategy Group [AWMSG 2016]</i> | Zawieszona | Marzec, 2016 | AWMSG czeka na rekomendacje NICE. Ze względu na brak rekomendacji NICE oraz AWMSG, sekukinumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem) nie może być stosowany w Walii w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS i niewystarczającą odpowiedzią na uprzednie leczenie LMPCh. |
| Kanada | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [CADTH 2016]</i> | Pozytywna | Sierpień, 2016 | CADTH rekomenduje refundację sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem, w sytuacji, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh jest niewystarczająca, pod warunkiem, że roczny budżet leczenia sekukinumabem nie przekroczy rocznego budżetu leczenia najtańszym refundowanym lekiem biologicznym. |

2.10 Leczenie ŁZS

2.10.1 Zalecane leczenie

Leczenie ma na celu polepszenie jakości życia dzięki opanowaniu dolegliwości oraz zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, a w szczególności zwalczanie zapalenia aż do remisji, a także normalizację funkcjonowania i aktywności społecznej. Leczenie

może obejmować edukację chorego i jego rodziny, rehabilitację (fizykoterapię i kinezyterapię), leczenie farmakologiczne i ortopedyczne [Szczeklik 2013].

Leczenie farmakologiczne, prowadzone wg odpowiednich wytycznych przedstawionych w punkcie 2.8, może wykorzystywać [Szczeklik 2013]:

1. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ) - leki pierwszego wyboru u większości chorych;
2. glikokortykosteroidy (GKS) - leczenie wspomagające w ograniczonej postaci choroby;
3. leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) - stosowane w przypadku nieskuteczności lub toksyczności NPLZ i GKS, a także przy niekorzystnym rokowaniu; sposób leczenia przy użyciu LMPCh zależy od dominującej postaci choroby - zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od syntetycznego LMPCh (w pierwszej kolejności metotreksatu), a w przypadku nieskuteczności takiego postępowania wprowadza się leczenie inhibitorami TNF- α , bądź leczenie sekukinumabem, ustekinumabem. W przypadku zapalenia ścięgien i zapalenia palców nie wykazano skuteczności syntetycznych LMPCh.

2.10.2 Leczenie ŁZS w Polsce

W Polsce pacjenci z ŁZS o przebiegu agresywnym leczeni są w ramach programu lekowego B. 35. *Leczenia tłuszczowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*. Poniżej przedstawiono najistotniejsze założenia tego programu [ŁZS B.35].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., w ramach programu finansowane jest leczenie (w nawiasie podano dawkowanie) [Obwieszczenie MZ]:

- **adalimumabem** (wstrzyknięcie podskórne w dawce 40 mg co 2 tygodnie);
- **etanerceptem** (wstrzyknięcie podskórne w dawce 50 mg co tydzień);
- **golimumabem** (wstrzyknięcie podskórne w dawce 50 mg raz na miesiąc tego samego dnia każdego miesiąca);
- **infliksymabem** (w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni).

Pacjentom z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych, leki biologiczne podaje się z metotreksatem w pełnej dawce - 25 mg/tydzień, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.

W aneksie przedstawiono szczegóły dotyczące sposobu refundacji (cen) powyżej wymienionych substancji czynnych (Aneks 1).

Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów wg Bennetta lub CASPAR;
- z aktywną i ciężką postacią choroby;
- z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki.

Kryteria diagnostyczne wg Bennetta oraz CASPAR, zostały opisane w rozdziale 2.4

Czas trwania leczenia w programie:

- leczenie należy odstawić po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF alfa i uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, wyrażonej:
 - o w przypadku zapalenia stawów obwodowych - 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza);
 - o w przypadku zapalenia stawów osiowych - wartością BASDAI mniejszą niż 3.

W ramach programów lekowych, dotyczących pacjentów z ŁZS, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa. W przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii, pacjent jest wyłączany z programu.

Monitorowanie leczenia następuje po każdym kolejnych 12 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku. Należy wykonać następujące badania:

- morfologię krwi;
- odczyn Biernackiego (OB);
- białko C-reaktywne (CRP);
- aminotransferazę asparaginianową (AspAT);
- aminotransferazę alaninową (AlAT).

oraz dokonać oceny skuteczności leczenia celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie.

3 Interwencja – sekukinumab

3.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA [ChPL Cosentyx].

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|---|--|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | Sekukinumab |
| Opatentowane nazwy handlowe | Cosentyx® |
| Postać | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Novartis Europharm Limited |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | 15 stycznia 2015 |

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest białym, zbitym liofilizatem.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx®, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca.

Pozostałe wskazania, w jakich zarejestrowany jest Cosentyx®:

- łuszczyca płackowata;
- zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Dawkowanie i sposób dawkowania

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

Dawkowanie

U pacjentów z występującą jednocześnie tuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anti-TNF-alfa, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0, 1, 2, 3 i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0, 1, 2. i 3 i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W miarę możliwości, do wstrzyknięcia leku nie należy wybierać miejsc z widocznymi zmianami tłuszczowymi. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu).

Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A).

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną, uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie tuszczycy plackowatej, tłuszczowego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z tuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z tłuszczowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i tuszczczenia się zmian skórnych w tuszczycy plackowatej.

4 Technologie opcjonalne

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Cosentyx® w leczeniu ŁZS uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

4.1 Uzasadnienie doboru technologii opcjonalnych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 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, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania sekukinumabu w dawce 150 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Jak wspomniano w rozdziale 2.10.2, w Polsce pacjenci z ŁZS o przebiegu agresywnym leczeni są w ramach programu lekowego B.35 *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) [ŁZS B.35]*. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r., w ramach powyższego programu lekowego, finansowane jest leczenie [Obwieszczenie MZ]:

- adalimumabem,

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

- etanerceptem,
- infliksymabem,
- golimumabem.

Szczegóły dotyczące dostępnych produktów leczniczych i ich cen przedstawiono w aneksie 1.

Do powyższego programu lekowego, kwalifikują się pacjenci z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów wg Bennetta lub CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki. Takie kryteria zgodne są z zarejestrowanymi wskazaniami dla wymienionych leków i częściowo zgodne z wnioskowanym wskazaniem dla sekukinumabu - tj. w przypadku sekukinumabu w dawce 150 mg wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z ChPL dla tego leku i nie dotyczy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz tych ze skórnymi zmianami tłuszczowym i o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jest to zatem wskazanie węższe od tego dla leków biologicznych stosowanych w obecnym programie lekowym. Nie zmienia to faktu, że zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab) są zarejestrowane w równoważnym wskazaniu do wskazania wnioskowanego dla sekukinumabu w dawce 150 mg oraz stanowią aktualną praktykę kliniczną stosowaną w Polsce (są refundowane w ramach programu lekowego B.35), w związku z czym stanowią one technologie opcjonalne dla sekukinumabu w dawce 150 mg.

4.1.1 Adalimumab

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA [ChPL Humira].

Tabela 6. Charakterystyka adalimumabu.

| | |
|---|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | Adalimumab |
| Opatentowane nazwy handlowe | Humira® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | Selektywne leki immunosupresyjne (L04AB04) |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4UB Wielka Brytania |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.09.2008 |

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Humira® jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira® zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Pozostałe wskazania, w jakich zarejestrowana jest Humira®:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- osiowa spondyloartropatia;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- łuszczycyca;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira® jest stosowany. Pacjenci leczeni produktem Humira® powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia produktem Humira® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Łuszczycowa zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira® dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Sposób podawania

Produkt Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania. Dla pacjentów, którym należy podać mniej niż pełną dawkę 40 mg, produkt jest dostępny w fiolce 40 mg do stosowania u dzieci.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

4.1.2 Etanercept

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA [ChPL Etanercept].

Tabela 7. Charakterystyka etanerceptu.

| | |
|---|--|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | Etanercept |
| Opatentowane nazwy handlowe | Enbrel® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) (L04AB01) |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.2000 Data przedłużenia pozwolenia: 03.02.2010 |

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowa zapalenie stawów

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

Pozostałe wskazania, w jakich zarejestrowany jest Enbrel®:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych;
- łuszczyca z wytką (plackowata);
- łuszczyca z wytką (plackowata) u dzieci i młodzieży.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel® powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii w zakresie zarejestrowanych wskazań. Pacjenci stosujący lek Enbrel® powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

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

Dawkowanie

Łuszczycowa zapalenie stawów

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel® lub 50 mg raz w tygodniu.

Nie ma potrzeby zmieniać sposobu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby ani u tych w podeszłym wieku.

Sposób podawania

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

Mechanizm działania

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 TNF. Mechanizm działania etanerceptu 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. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

4.1.3 Infliksymab

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA [ChPL Infliksymab].

Tabela 8. Charakterystyka infliksymabu.

| | |
|---|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | Infliksymab |
| Opatentowane nazwy handlowe | Remicade®, Inflectra® (biosimilar), Remsima® (biosimilar) |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (L04AB02) |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku oryginalnego | Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.07.2009 |

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki.

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowa zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remicade® jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remicade® należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie produktem leczniczym Remicade® poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodo wych.

Pozostała wskazania, w jakich zarejestrowany jest Remicade®:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- choroba Crohna u dorosłych;
- choroba Crohna u dzieci;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczyca.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remicade® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Produkt leczniczy Remicade® należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade® powinny być wykonywane przez doświadczonego personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade® powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

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

Łuszczycowa zapalenie stawów

5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej u dorosłych pacjentów. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w łuszczycowym zapaleniu stawów. Nie przeprowadzono specjalnych badań

produktu leczniczego Remicade® w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Remicade® nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Sposób podania

Produkt leczniczy Remicade® powinien być podawany w infuzji dożyłnej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade® należy obserwować przez co najmniej 1-2 godziny po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade® (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg.

Mechanizm działania

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

4.1.4 Golimumab

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA [ChPL Golimumab].

Tabela 9. Charakterystyka golimumabu.

| | |
|--|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | Golimumab |
| Opatentowane nazwy handlowe | Simpori® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α) (L04AB06) |

| | |
|--|---|
| <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> | <p>Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands</p> |
| <p>Data dopuszczenia do obrotu w UE</p> | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.06.2014</p> |

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu SmartJect. Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego. Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Simponi®, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Wykazano, że leczenie produktem Simponi® powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia aktywność fizyczną.

Inne wskazania, w jakich zarejestrowany jest produkt Simponi®:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (nr-AxSpA);
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC - *Ulcerative colitis*).

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Simponi® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Pacjenci leczeni produktem Simponi® powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu w przypadku pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie badano stosowania produktu Simponi® u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek, w związku z czym nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. Produkt Simponi® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Simponi® należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi® po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania, jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi® zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.

Mechanizm działania

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

5 Oceniane punkty końcowe

5.1 Skale i testy stosowane w ocenie ŁZS

Obecnie nie ma ścisłych wytycznych dotyczących oceny skuteczności leczenia ŁZS, natomiast istnieje kilka zestawów kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania/remisji choroby. W przypadku obwodowej postaci choroby w ocenie odpowiedzi na leczenie można się oprzeć na kryteriach stosowanych w RZS, czyli kryteriach ACR (20/50/70), EULAR czy DAS28, choć istnieje także zestaw stworzony z myślą o ŁZS - PsARC. W przypadku postaci osiowej przydatne mogą być kryteria stosowane w ZZSK, np. wynik BASDAI. Zajęcie skóry ocenia się przy użyciu indeksu PASI.

PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*)

Uznaje się, że pacjent odpowiada na leczenie, gdy w przynajmniej w 2 z 4 następujących kryteriów zaobserwowana zostanie poprawa (w tym co najmniej jedno z nich musi być związane z bolesnością lub opuchlizną stawów) oraz w żadnym nie zostanie stwierdzone pogorszenie [Clegg 1996]:

- bolesność stawów (jedna jednostka na skali Likerta);
- opuchlizna stawów (jedna jednostka na skali Likerta);
- ogólna ocena lekarza (30% poprawa);
- ogólna ocena pacjenta (30% poprawa).

ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70), American College of Rheumatology

System składa się z następujących kategorii [Felson 1993]:

- liczba bolesnych stawów;
- liczba obrzękniętych stawów;
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - o ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS);
 - o ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS);
 - o ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS);
 - o ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ);
 - o wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP);
 - o wyniki uzyskane przy pomocy technik radiograficznych, o ile badanie trwało dłużej niż rok [Pincus 2005].

Poprawa o przynajmniej 20% pod względem kryteriów związanych z bolesnością i obrzękiem stawów (kryterium 1 i 2) oraz pod względem przynajmniej 3 kolejnych kryteriów oznacza poprawę wg kryteriów ACR20 (analogicznie definiuje się poprawę

ACR50 i ACR70]. ACR20 uważana jest za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęta jest jako wskaźnik odpowiedzi i istotnej klinicznie, zaś ACR70 to redukcja choroby zbliżona do remisji.

Jedną z modyfikacji skali jest Indeks ACR-N, będący zmienną ciągłą opierającą się na minimalnych wartościach zmian ocenionych w zakresie bolesności i obrzęku stawów oraz median z pozostałych wskaźników. Skala pokazuje dokładniej stopień zmian w przebiegu choroby i leczenia oraz pozwala na wykrycie ewentualnych zaburzeń [Pincus 2005].

PASI (*Patient Specific Index*)

Skala służy do oceny nasilenia zmian tłuszczycowych - wskaźnik obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych. Uwzględnia się także czynniki takie jak zaczerwienienie, złuszczenie czy naciek zapalny [Fredriksson 1987].

Kryteria:

- zaczerwienienie (w skali od 0 do 4; 0 - brak zmian chorobowych) - Z;
- złuszczenie (w skali od 0 do 4) - Ł;
- naciek zapalny (w skali od 0 do 4) - N.

Wartość indeksu oblicza się mnożąc sumę wyników dla Z, Ł i N przez wynik i współczynnik powierzchniowy: $(Z+N+Ł) \times \text{wynik powierzchniowy} \times \text{współczynnik powierzchniowy}$. Wynik zawiera się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Ze skali tej pochodzą współczynniki PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję objawów o odpowiednio 50%, 75% i 90%.

DAS (*Disease Activity Score*)

Istnieją dwie formy wskaźnika: oceniająca 44 stawy i uproszczona, oceniająca 28 stawów. DAS oblicza się korzystając z następującego wzoru [van der Heijde 1990]:

$$DAS = 0,54(\sqrt{RAI}) + 0,065(SJC) + 0,33(\text{LnESR}) + 0,0072(GH)$$

gdzie: RAI - *Ritchie's Articular Index*, SJC - liczba stawów opuchniętych, ESR - prędkość opadania erytrocytów (OB), GH - ogólny stan zdrowia mierzony na skali VAS.

DAS28 oblicza się korzystając z następującego wzoru [Prevoo 1995]:

$$DAS28 = 0,56(\sqrt{T28}) + 0,28(\sqrt{SW28}) + 0,70(\text{Ln ESR}) + 0,014GH$$

gdzie: T28 oznacza liczbę bolesnych stawów w 28 możliwych, SW28 - liczbę opuchniętych stawów w 28 możliwych, ESR - prędkość opadania erytrocytów, GH - ogólny stan zdrowia mierzony na skali VAS.

Wynik końcowy może przyjmować wartości od 0 do 6. W przypadku DAS28 wynik niższy niż 3,2 oznacza bardzo niską aktywność choroby, 3,2-5,1 – średnią aktywność, zaś powyżej wartości 5,1 – chorobę o wysokiej aktywności.

Kryteria odpowiedzi EULAR

Kryteria odpowiedzi EULAR związane są z wynikami otrzymywanymi poprzez obliczenie wskaźników DAS i DAS28 [Wiśłowska 2006].

Tabela 10. Kryteria odpowiedzi EULAR.

| | | Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia | | |
|----------------------|---------|---|-----------------------|-----------------|
| | | >1,2 | 0,6-1,2 | <0,6 |
| Obecna wartość DAS28 | <3,2 | dobra odpowiedź | umiarkowana odpowiedź | brak odpowiedzi |
| | 3,2-5,1 | umiarkowana odpowiedź | umiarkowana odpowiedź | brak odpowiedzi |
| | >5,1 | umiarkowana odpowiedź | brak odpowiedzi | brak odpowiedzi |

(na podstawie M. Wiśłowska i wsp.)

HAQ – kwestionariusz oceny stanu zdrowia (*Health Assessment Questionnaire*)

Kwestionariusz ma formę samooceny chorego związanej z wykonywaniem codziennych czynności w czasie ostatniego tygodnia. W praktyce lekarskiej używana jest najczęściej pierwsza część kwestionariusza, czyli tzw. indeks upośledzenia (*HAQ Disability Index*) – im mniejszy wynik, tym większa sprawność chorego. Ocena przeprowadzana jest na podstawie odpowiedzi udzielonych przez pacjenta na pytania zadane w kwestionariuszu. Kwestionariusz HAQ podzielony jest na 8 sekcji dotyczących różnych sfer codziennej aktywności, związanych z ubieraniem się i myciem, porannym wstawaniem, jedzeniem, chodzeniem, higieną osobistą, podnoszeniem, chwytaniem oraz czynnościami ruchowymi. Każda z tych sekcji posiada wyszczególnione czynności, które podlegają ocenie chorego w skali od 0 (brak trudności w wykonywaniu czynności) do 3 (brak możliwości wykonywania czynności). Wynik końcowy jest średnią z wartości uzyskanych w każdej z sekcji. Na potrzeby ŁZS, HAQ DI został zwalidowany przez Husteda [Fries 1982, Husted 1995].

Formularz SF-36 (*The Medical Outcome Study Short Form 36*)

Podobnie jak w przypadku HAQ, SF-36 jest formularzem oceny jakości życia pozwalającym na ocenę ośmiu wskaźników dotyczących funkcjonowania fizycznego, ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym, dolegliwości bólowych, ogólnego

poczucia zdrowia, vitalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych oraz poczucia zdrowia psychicznego. Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów ze wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najwyższy stopień w ocenie jakości życia [Ware 1992].

Ocenę zmian zarejestrowanych przy pomocy technik radiograficznych przeprowadza się najczęściej przy użyciu skali Sharpa (*Total Sharp Score*) lub jej modyfikacji.

5.2 Wybrane punkty końcowe

W celu określenia istotnych punktów końcowych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym przeanalizowano:

- wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ŁZS;
- program lekowy dla inhibitorów TNF-alfa;
- ChPL sekukinumabu oraz komparatorów;
- aktualne skale i testy stosowane w ocenie ŁZS.

Na podstawie powyżej wymienionych dowodów naukowych oraz na podstawie konstrukcji, zidentyfikowanego w trakcie wstępnego przeglądu systematycznego, badania porównującego sekukinumab z placebo [FUTURE 2], wybrano następujące punkty końcowe:

w zakresie oceny skuteczności:

- odpowiedź reumatologiczna (np. zgodna z kryteriami ACR);
- odpowiedź dermatologiczna (np. PASI);
- ocena aktywności choroby;
- ocena stanu zdrowia;
- jakość życia;

w zakresie oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- infekcje;
- inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

6 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Sekukinumab (Cosentyx®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

7 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICO - patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------------|---|
| Populacja (P) | <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z tłuszczycowym zapaleniem stawów, bez zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa, z niezadawalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki. |
| Rodzaj interwencji (I) | <ul style="list-style-type: none"> sekukinumab (Cosentyx®) w dawce 150 mg. |
| Komparator (C) | <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35. Etanercept w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35. Inflixymab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35. Golimumab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35. |
| Efekty zdrowotne (O) | <p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź reumatologiczna; odpowiedź dermatologiczna; ocena aktywności choroby; ocena stanu zdrowia; jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; infekcje; najczęściej występujące zdarzenia niepożądane. |

Aneks 1. Refundowane technologie opcjonalne – określenie sposobu i poziomu finansowania

Tabela 12. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania opracowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. [Obwieszczenie MZ].

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Urzędowa cena zbytu netto [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Limit finansowania [PLN] |
|--|--|---------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Adalimumab – 1050.1, blokery TNF | | | | | | | |
| Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem | 5909990005055 | 2016-03-01/2014-09-01 | 3 lata/2 lata | 4155,84 | 4363,63 | 4363,63 |
| Etanercept – 1050.2, blokery TNF | | | | | | | |
| Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg | 4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem | 5909990618255 | 2014-07-01/2014-11-01 | 2 lata | 3996 | 4195,8 | 3146,85 |
| Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg | 4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem | 5909990712755 | 2014-07-01/2014-11-01 | 2 lata | 3996 | 4195,8 | 3146,85 |
| Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml | 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików | 5909990777938 | 2014-09-01/2014-11-01 | 2 lata | 1998 | 2097,9 | 1573,43 |
| Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg | 4 amp.-wstrz. po 1 ml | 5713219479288 | 2016-07-01 | 3 lata/2 lata | 2997 | 3146,85 | 3146,85 |
| Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg | 4 wstrz. po 1 ml | 5713219479295 | 2016-07-01 | 3 lata/2 lata | 2997 | 3146,85 | 3146,85 |
| Golimumab – 1050.4, blokery TNF | | | | | | | |
| Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg | 1 wstrzykiwacz | 5909990717187 | 2016-03-01 | 2 lata | 3696,84 | 3881,68 | 3881,68 |

| Inflixymab – 1050.3, blokery TNF | | | | | | | |
|--|------------------|---------------|-----------------------|---------------|--------|---------|---------|
| Infectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. | 5909991078881 | 2016-01-01 | 3 lata/2 lata | 1436,4 | 1508,22 | 1508,22 |
| Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g | 1 fiol. po 20 ml | 5909990900114 | 2014-07-01/2015-03-01 | 2 lata | 2113,8 | 2219,49 | 1508,22 |
| Remsuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. | 5909991086305 | 2016-01-01/2015-07-01 | 3 lata/2 lata | 1436,4 | 1508,22 | 1508,22 |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby [Sokolik 2015]. | 10 |
| Tabela 2. Wytyczne kliniczne leczenia tłuszczowego zapalenia stawów. | 17 |
| Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii. | 25 |
| Tabela 4. Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych. | 27 |
| Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego. | 31 |
| Tabela 6. Charakterystyka adalimumabu. | 34 |
| Tabela 7. Charakterystyka etanerceptu. | 36 |
| Tabela 8. Charakterystyka infliksymabu. | 38 |
| Tabela 9. Charakterystyka golimumabu. | 40 |
| Tabela 10. Kryteria odpowiedzi EULAR. | 45 |
| Tabela 11. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO. | 48 |
| Tabela 12. Refundowane technologie opcjonalne – określenie sposobu i poziomu finansowania opracowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. [Obwieszczenie MZ]. | 49 |

Piśmiennictwo

| | |
|-------------------------|---|
| Identyfikator | Przypis |
| AAD 2008 | Gottlieb A I wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. http://www.aad.org/education/clinical-guidelines [Dostęp: 29.08.16]. |
| Alamanos 2003 | Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. <i>J Rheumatol</i> 2003;30(12):2641-4. |
| AWMSG 2016 | Rekomendacja agencji AWMSG: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1454 [Dostęp: 09.06.2016]. |
| AWA nr OT.4351.11. 2016 | ADTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)*. <i>Analiza weryfikacyjna</i> . Ukończona 10.06.2016. |
| Basiora | Basiora A, Pietrzak A, Chodorowska G. Z Katedry i Kliniki Dermatologii i Wenerologii Akademii Medycznej w Lublinie. Łuszczycowe zapalenie stawów. Dostęp online: http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/publikacje/arthritis.htm [Dostęp: 29.08.2016]. |
| Bruhl 1987 | Bruhl W.: <i>Zarys reumatologii</i> PZWL Warszawa 1987, 90. |
| BSR 2012 | Coates L, Tillett W, Chandler D, Helliwell P, Korendowych E, Kyle S, McInnes IB, Oliver S, Ormerod A, Smith C, Symmons D, Waldron N, McHugh NJ. The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. |
| CADTH 2016 | Rekomendacja agencji CADTH: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf [Dostęp: 29.08.2016]. |
| ChPL Cosentyx | Charakterystyka Produktu Leczniczego – Cosentyx: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |
| ChPL Enbrel | Charakterystyka Produktu Leczniczego – Enbrel: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |
| ChPL Humira | Charakterystyka Produktu Leczniczego – Humira: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |
| ChPL Inflectra | Charakterystyka Produktu Leczniczego – Inflectra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |

| | | | |
|------------------|---|---|---|
| ChPL Remicade | Charakterystyka Produktu Leczniczego | - | Remicade: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |
| ChPL Remsima | Charakterystyka Produktu Leczniczego | - | Remsima: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |
| ChPL Simponi | Charakterystyka Produktu Leczniczego | - | Simponi: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 |
| Clegg 1996 | Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. <i>Arthritis Rheum.</i> 1996 Dec;39(12):2013-20. | | |
| EMA 2015 | Rejesteracja | | EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002416.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Dostęp: 29.08.2016]. |
| EULAR 2012 | Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies <i>Annals of Rheumatic Diseases</i> , 2012; 71: 4-12. | | |
| EULAR 2015 | Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Mar;75(3):499-510 | | |
| Felson 1993 | Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. <i>Arthritis Rheum.</i> 1993 Jun;36(6):729-40. | | |
| FGE 2014 | Richard MA, Barnetche T, Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Aractingi S, Aubin F, Beylot-Barry M, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Ortonne JP, Cantagrel A, Paul C. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2014 Aug;28 Suppl 5:3-12. doi: 10.1111/jdv.12560. | | |
| Fredriksson 1987 | Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. <i>Dermatologica.</i> 1978;157(4):238-44. | | |
| Fries 1982 | Fries JF, Spitz FW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. <i>J Rheumatol</i> 1982; 9: 789-93. | | |

- FUTURE 2** McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpyofu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
- G-BA 2016** Rekomendacija agencji G-BA:
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/208/#tab/beschluesse> [Dostop: 29.08.2016].
- Gladman 2007** Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Krueger GG, Nash P, Ritchlin CT, Taylor W, Adebajo A, Braun J, Cauli A, Carneiro S, Choy E, Dijkmans B, Espinoza L, van der Heijde D, Husni E, Lubrano E, McGonagle D, Qureshi A, Soriano ER, Zochling J. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1167-70.
- GRAPPA 2009** Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71.
- Hanova 2010** Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):310-7.
- HAS 2016** Rekomendacija agencji HAS:
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2633888/fr/cosentyx-rhumatisme-psoriasique [Dostop: 29.08.2016].
- Helliwell 2005** Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii3-ii8.
- HGE 2014** Canete JD., et al., Recommendations for the Coordinated Management of Psoriatic Arthritis by Rheumatologists and Dermatologists: A Delphi Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):216-232
- Husted 1995** Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:439-43.
- IQWiG 2016** Rekomendacija agencji IQWiG:

- <https://www.iqwig.de/en/press/pressemitteilungen/press-releases/secukinumab-in-active-ankylosing-spondylitis-or-psoriatic-arthritis-added-benefit-not-proven.7210.html> [Dostęp: 29.08.2016].
- ISR 2011 Salvarani C., et al., Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 66): S28-S41
- Kaipiainen-Seppänen 1996 Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol* 1996;35(12):1289-91.
- Kawalec 2016 Kawalec P, Malinowski KP, Pilc A. Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland. *Rheumatol Int.* 2016 Sep;36(9):1223-30. doi: 10.1007/s00296-016-3514-3. Epub 2016 Jun 23.
- Lee 2010 Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The Burden of Psoriatic Arthritis, a Literature Review from a Global Health Systems Perspective. *P T.* 2010 Dec; 35(12): 680-689.
- ŁZS B.35 Opis programu lekowego B.35:
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [Dostęp: 29.08.2016].
- MAYO 2014 Wytyczne MAYO:
<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/basics/treatment/con-20015006> [Dostęp: 29.08.2016].
- McGonagle 1999 McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1080-6.
- Moll 1973 Moll JMI, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55.
- NHSC 2012 Wytyczne NHSC:
<http://www.hsric.nhs.uk/topics/secukinumab-for-active-and-progressive-psoriatic-arthritis/> [Dostęp: 29.08.2016].
- NICE 2017 Rekomendacja agencji NICE:
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag521> [Dostęp: 29.08.2016].
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [Dostęp: 29.08.2016].
- PBAC 2016 Rekomendacja agencji PBAC:
www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/positive-recommendations-2016-03.docx [Dostęp: 29.08.2016].
- Pincus 2005 Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S109-S113.

- PSR 2015 Vieira-Sousa E, Machado PM, Costa J, Ribeiro A, Aguiar R, Cerqueira M, Neto A, Bernardo A, Cordeiro A, Duarte C, Vinagre F, Canhão H, Santos H, Neves JS, Cunha-Miranda L, Silva M, Santos MJ, Bernardes M, Bogas M, Abreu P, Viana-Queiroz M, Barros R, Falcão S, Pimenta S, Teixeira V, Fonseca JE, Barcelos A; Portuguese Society of Rheumatology. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis--2015 update. *Acta Reumatol Port* 2015 Jul-Sep;40(3):275-90.
- Prevoo 1995 Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- Protokół 90 Protokół Nr 90 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 20 lipca 2016 roku.
<http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html> [Dostęp: 29.08.2016].
- PTD 2010 Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placiek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyckajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przeł Dermatol* 2010, 97, 1-13.
- Puszczewicz 2010 Puszczewicz M (red). Wielka interna. Reumatologia. Wyd I, 2010.
- Samoliński 2015 Samoliński B, Raciborski F, Gołąb J. Konstruktywni zdrowie, aktywności i zdolność do pracy. Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR, Warszawa 2015.
- Savolainen 2003 Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30(11):2460-8.
- Shbeeb 2000 Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247-50.
- SIGN 2010 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guidance. October 2010.
- Soderlin 2002 Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):911-5.
- Sokolik 2015 Sokolik R. Łuszczycowe zapalenie stawów – poradnik dla pacjentów. Termedia, styczeń 2015.
- Soriano 2011 Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization based study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(4):729-34.
- SSR 2011 Fernández Sueiro JL, et al., Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2011;7(3):179-188

| | |
|----------------------------------|--|
| Stanisławska -Biernat 2012 | Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Thustochowicz W. Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Reumatologia, 2012; 2: 93-102. |
| Stolwijk 2012 | Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. Rheum Dis Clin N Am 38 (2012) 441-476. |
| Szczeklik 2013 | Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015. |
| van der Heijde 1990 | van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis. 1990 Nov;49(11):916-20. |
| Veale 1994 | Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. Br J Rheumatol. 1994 Feb;33(2):133-8. |
| Ware 1992 | Ware JE, Sherbourne CD "The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection". Med Care 1992;30:473-83. |
| Wilson 2009 | Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. J Rheumatol 2009;36(2):361-7. |
| Wilson 2009 | Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. J Rheumatol 2009;36(2):361-7. |
| Wisłowska 2006 | Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Problemy Lekarskie 2006; 45, 2: 52-56. |
| Wong 1997 | Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. Arthritis Rheum. 1997 Oct;40(10):1868-72. |