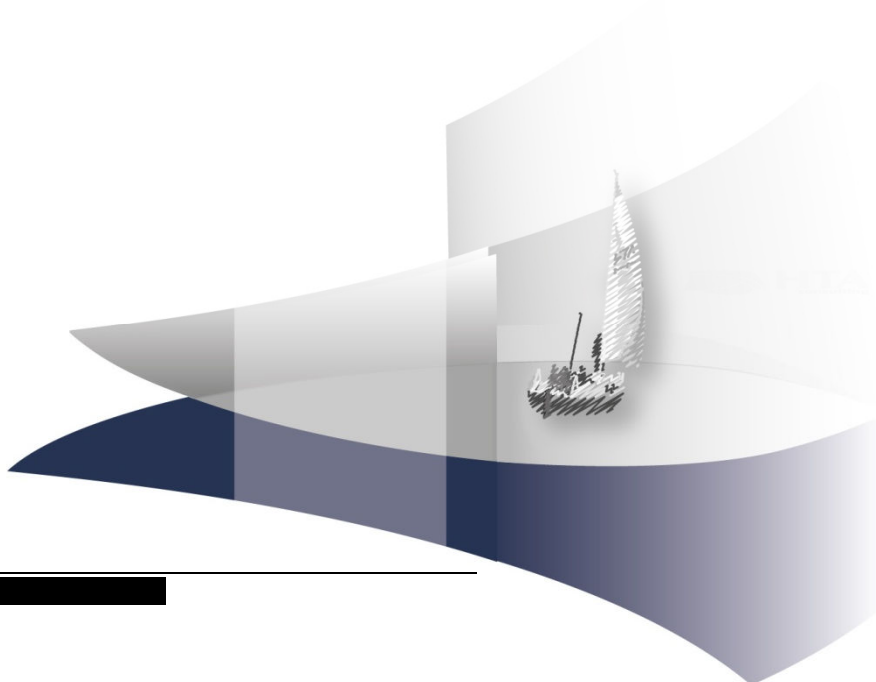


## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

### **IKSEKIZUMAB (TALTZ®) W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ PLACKOWATĄ O NASILENIU UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>9</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja .....	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Etiologia i patogenez.....	13
2.4. Rozpoznanie i ocena nasilenia choroby .....	15
2.4.1. Diagnostyka .....	15
2.4.2. Nasilenie choroby i ocena wpływu na jakość życia (PASI, BSA, sPGA, DLQI).....	15
2.5. Obraz choroby.....	19
2.5.1. Objawy choroby .....	19
2.5.2. Zwiększone ryzyko chorób współtowarzyszących.....	20
2.5.3. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów oraz funkcjonowanie społeczne.....	22
2.5.4. Trudne do leczenia obszary występowania łuszczycy stanowiące znaczące obciążenie terapii pacjentów z łuszczycą .....	24
2.5.5. Koszty związane z chorobą.....	26
2.6. Metody leczenia .....	28
2.6.1. Terapia miejscowa .....	28
2.6.2. Fototerapia.....	29
2.6.3. Terapia systemowa (ogólnoustrojowa).....	29
2.6.4. Ograniczenia aktualnie stosowanych terapii .....	31
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	32
2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	32
2.7.2. Ocena bezpieczeństwa .....	34
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>35</b>
3.1. Wstęp .....	35
3.2. Leczenie miejscowe .....	35
3.3. Fototerapia .....	36
3.4. Terapie ogólne – klasyczne .....	36
3.5. Terapie ogólne – biologiczne .....	37
3.6. Podsumowanie.....	37

<b>4. STATUS REJESTRACYJNY POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>42</b>
<b>5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>44</b>
<b>6. REKOMENDACJE FINANSOWE AGENCJI HTA .....</b>	<b>47</b>
<b>7. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>48</b>
<b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW.....</b>	<b>49</b>
8.1. Iksekizumab .....	49
8.2. Ustekinumab .....	52
8.3. Sekukinumab .....	56
8.4. Adalimumab .....	59
8.5. Etanercept.....	63
8.6. Infliksymab .....	66
<b>9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>70</b>
9.1. Populacja docelowa .....	70
9.2. Interwencja.....	70
9.3. Komparatory.....	70
9.4. Punkty końcowe .....	72
9.5. Metodyka badań.....	72
<b>10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>73</b>
10.1. Analiza kliniczna.....	73
10.2. Analiza ekonomiczna .....	73
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	74
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>75</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>82</b>
<b>13. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>83</b>
<b>14. ANEKS.....</b>	<b>84</b>
14.1. Szczegółowe rekomendacje agencji HTA.....	84

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ADA</b>	Adalimumab ( <i>Adalimumab</i> )
<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>Anty-TNF</b>	Antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF) ( <i>anti-Tumour Necrosis Factor</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BIW</b>	Podanie leku dwa razy w tygodniu ( <i>Biweekly</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BSA</b>	Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe ( <i>Body Surface Area</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza dostępna terapia standardowa ( <i>Best standard care</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego, z przyjętym prawdopodobieństwem, (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia) ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>DLQI</b>	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EOW</b>	Podanie leku co dwa tygodnie ( <i>Every Other Week</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz EuroQoL 5D ( <i>EuroQoL 5D health questionnaire</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept

<b>G/ GRADE</b>	Skala do oceny siły dowodów naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IL-12/23</b>	Interleukina 12/23 ( <i>Interleukin 12/23</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>INF</b>	Infliksymab ( <i>Infliximab</i> )
<b>IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylnie podanie leku ( <i>Intravenous</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>mIGA</b>	Zmodyfikowana całościowa ocena badacza ( <i>Investigator's Global Assessment modified 2011</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MTC</b>	Metoda porównania pośredniego MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat ( <i>Methotrexate</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne ( <i>Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) ( <i>Number Needed to Harm</i> )

- NNT** Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR)  
(*Number Needed to Treat*)
- NS** Wynik (różnica) nieistotny statystycznie  
(*Statistically Not Significant*)
- OI** Okres interwencji
- OR** Iloraz szans  
(*Odds ratio*)
- p** Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd  $\alpha$ )  
(*P-value*)
- PASI (np. PASI75)** Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy; np. PASI75 oznacza 75-procentową poprawę objawów w zakresie zmian skórnych w łuszczycy  
(*Psoriasis Area and Severity Index*)
- PBAC** Australijska agencja HTA  
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- PGA** Ogólna Ocena Stanu Pacjenta  
(*Physician's Global Assessment*)
- PICO** Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe  
(*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
- PL** Program Lekowy
- PLC** Placebo  
(*Placebo*)
- PP** Analiza zgodna z protokołem  
(*Per Protocol Analysis*)
- PSSI** Wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy skóry głowy  
(*Psoriasis Scalp Severity Index*)
- PUVA** Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu  
(*Psoralen and Ultraviolet Therapy*)
- QW** Podanie leku raz na tydzień  
(*Once a Week*)
- RCT** Badanie randomizowane  
(*Randomised Controlled Trial*)
- RD** Różnica ryzyk; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej; wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej  
(*Risk Difference*)
- RR** Ryzyko względne; stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RR oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami  
(*Relative Risk*)
- SIGN** Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej  
(*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)

<b>SAE</b>	Poważne działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SEC</b>	Sekukinumab ( <i>secukinumab</i> )
<b>sPGA</b>	Stacyczna ocena ogólnego stanu pacjenta przez lekarza ( <i>Static Physician Global Assessment</i> )
<b>TNF</b>	Czynnik martwicy nowotworów ( <i>Tumour Necrosis Factor</i> )
<b>TNFR</b>	Receptor dla czynnika martwicy nowotworów ( <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UST</b>	Ustekinumab
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



## 1. WSTĘP

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie iksekizumabu (Taltz®) stosowanego w łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego iksekizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania iksekizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać iksekizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
6. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie iksekizumabu ze środków publicznych.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) określana kodem ICD–10: L40, jest przewlekłym zapalno-proliferacyjnym schorzeniem skóry charakteryzującym się trudnym do przewidzenia przebiegiem. [1, 2] Typowym objawem łuszczycy jest występowanie pierwotnego wykwitu w postaci różowo-czerwonej grudki pokrytej srebrzystą lub żółtawą łuską, który może łączyć się w większe plackowate wykwity obejmujące swym zasięgiem rozległe powierzchnie skóry. Za najbardziej charakterystyczne umiejscowienie wykwitów w przebiegu łuszczycy uznaje się powierzchnie ciała w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, okolice krzyżowe, jak również wyprostne powierzchnie kończyn. [1]

Wyróżnia się następujące odmiany kliniczne łuszczycy zgodnie z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) z 2000 roku:

- łuszczyca plackowata (zwykła); (ang. *plaque psoriasis*), określana kodem ICD–10: L40.0, najczęściej występująca postać łuszczycy, w przebiegu której występują różnej wielkości rumieniowo-naciekowe blaszki łuszczycowe pokryte uwarstwioną łuską,
- łuszczyca krostkowa, w przebiegu której występują drobne jałowe krosty, wymienia się następujące jej podtypy:
  - ograniczona dłoni i stóp,
  - ograniczona rozsiana,
  - uogólniona von Zumbuscha,
- łuszczyca stawów,
- łuszczyca paznokci, wymienia się następujące jej podtypy:
  - paznokcie naparstkowate, występowanie drobnych, dobrze ograniczonych zagłębień na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
  - objaw kropli oliwy, występowanie podpaznokciowych grudek łuszczycowych przeświecających przez płytkę jako żółtawe plamy,
  - onycholiza, występowanie oddzielania się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową; [1, 2]

### 2.2. Epidemiologia

#### Dane światowe i europejskie

Łuszczyca jest jedną z najczęściej odnotowywanych chorób zapalnych skóry występującą na całym świecie. Dotyka ona zarówno kobiety, jak i mężczyzn w każdym wieku niezależnie od pochodzenia

etnicznego, we wszystkich krajach świata. Chorobowość związana z łuszczycą w zależności od regionu geograficznego waha się między 0,1% a 11,4% sprawiając, że staje się ona poważnym problemem globalnym. Łuszczycę najczęściej odnotowuje się w populacjach Europy Północnej, a najrzadziej w populacjach Azji Wschodniej. Częstotliwość występowania tej dermatozy jest niejednorodna wśród ras. [3] Częściej odnotowuje się ją w populacji kaukaskiej (białej), rzadziej występuje wśród Azjatów u oraz mieszkańców zachodniej Afryki. W krajach strefy umiarkowanej (populacja rasy kaukaskiej) dotyczy 1,8-3,3% populacji (Tabela 1.). [1, 3–5] Uznaje się, że rozpowszechnienie łuszczycy jest jednakowe u obu płci, tym niemniej niektóre badania sugerują wyższą częstotliwość u mężczyzn. [1, 3] Łuszczycy może ujawnić się w każdym wieku życia – od wczesnych lat dzieciństwa aż po wiek podeszły. Szczyt zachorowań na łuszczycę przypada na okres dojrzewania oraz okres między 50. a 69. rokiem życia. [3, 5]

Częstość występowania łuszczycy plackowatej wg WHO wynosi 58–97% wśród wszystkich przypadków łuszczycy. [3]

**Tabela 1.**  
**Chorobowość łuszczycy w populacji rasy kaukaskiej [3, 4, 6, 7]**

Źródło danych	Odsetek pacjentów	Oszacowania własne
Wytyczne PTD (2010, 2012, 2014) [4, 6, 7]	1–3%	1,8–3,3% <sup>a</sup>
Globalny raport na temat łuszczycy – WHO 2016 [3]	2,5–3,6%	

a) Obliczenia własne na podstawie odnalezionych danych (wskazane powyżej wytyczne PTD, raport WHO 2016).

## Polska

Dla populacji polskiej nie odnaleziono danych odnośnie do zapadalności oraz chorobowości (wskaźników epidemiologicznych) na łuszczycę ogółem. Z tego względu poszukiwano innych wiarygodnych parametrów dających możliwość oszacowania populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zgodnie z danymi ujętymi w AWA dla leku Cosentyx, częstość występowania łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi około 1–1,5%, natomiast wszystkich przypadków 1–3%, z kolei zapadalność wynosi 1000–1500 przypadków na rok. [8]

Zgodnie z danymi z publikacji Łuczkowska 2005, częstość występowania łuszczycy w Polsce ocenia się na około 2% populacji. [9]

Wg danych zaprezentowanych w 2009 roku przez Krajowy Zespół Ekspertów do spraw Dermatologii<sup>1</sup> liczba chorych na łuszczycę zwykłą w Polsce w 2009 roku wyniosła 572 000 pacjentów (1,5% populacji ogólnej), z czego 17 156 pacjentów (3% populacji chorych) kwalifikowało się do leczenia z zastosowaniem terapii biologicznej, a jedynie 215 pacjentów otrzymało tę formę terapii. [10, 11]

<sup>1</sup> Organ powołany w 2009 roku w związku z niezadowolającym, wg opinii lekarzy, dostępem do właściwej diagnostyki i leczenia chorób dermatologicznych w Polsce.

Z kolei na podstawie danych pochodzących z dwóch badań populacyjnych szacuje się, że chorobowość łuszczycy w Polsce może wynosić ok. 1,9–2,5%. [12, 13]

Zgodnie z badaniem Dubertret 2006, w którym zostały zgromadzone wyniki anonimowych ankiet przeprowadzonych w 2002 roku wśród członków stowarzyszenia ds. łuszczycy pochodzących z państw europejskich (Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia), Chorobowość na łuszczycę plackowatą oszacowano na 75% przypadków wszystkich rozpoznań łuszczycy (Tabela 2). [14]

Docelową populację pacjentów stanowią chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dodatkowym warunkiem dla nich jest również brak odpowiedzi na zastosowane leczenie, stąd chorzy ci powinni mieć zapewnioną opiekę dermatologiczną. Dane na temat odsetka pacjentów korzystających z opieki dermatologicznej (będących pod opieką poradni specjalistycznych) uzyskano z publikacji Lebwohl 2014. [15] Badanie obejmowało 3 tys. osób w wieku 18–97 lat z rozpoznaną łuszczycą pochodzących z Ameryki Północnej oraz Europy. Z zebranych danych wynika, że spośród pacjentów chorujących na łuszczycę w Europie 49% korzystało z pomocy medycznej w ostatnich 12 miesiącach, a tylko 55% z nich zostało objętych stałą opieką poradni dermatologicznej (Tabela 2). [15]

Oszacowano, że łuszczycyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczy 43% pacjentów objętych stałą opieką dermatologiczną. Dane zaczerpnięto z publikacji Palotai 2010, prezentującej wyniki ankiet przeprowadzonych w 2008 roku wśród specjalistów dermatologii z państw Europy Środkowej oraz Wschodniej na próbie obejmującej 913 pacjentów z łuszczycą plackowatą (w tym 210 pacjentów pochodzących z Polski). Dla zaprezentowanej w badaniu populacji zostały podane wskaźniki służące ocenie nasilenia łuszczycy plackowatej (PASI, BSA, DLQI) z podziałem na państwa uczestniczące w badaniu. Oszacowany odsetek pacjentów (43%) stanowią chorzy, dla których wartości współczynników PASI lub BSA były wyższe niż 10 i wskaźnik DLQI był również wyższy niż 10 (Tabela 2). [16]

W Polsce pacjenci od 2013 roku w ramach programu leczenia łuszczycy plackowatej mają dostęp do terapii systemowej. [17, 18] W publikacji Palotai 2010 podano odsetek pacjentów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego poddanych terapii systemowej, który wyniósł 58%. [16]

Odsetek pacjentów nie osiągających poprawy po zastosowaniu terapii  $\geq 2$  różnymi metodami klasycznego leczenia ogólnego oraz pacjentów mających przeciwwskazania do wspomnianej terapii i/lub u których występuje nietolerancja na wspomniane leczenie, został określony na podstawie publikacji Feldman 2005. [19] W badaniu tym skuteczność leczenia systemowego oceniano po 12, 26 oraz 52 tyg. terapii na podstawie danych ok. 2 tys. chorych pochodzących z rejestru ubezpieczeń zdrowotnych w USA. Uzyskane wyniki wskazują, że odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii wzrastał wraz z upływem czasu. W 52. tyg. leczenia odnotowano największy odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie, który kształtował się na poziomie 20% (Tabela 2). [19]

**Tabela 2.**  
**Wskaźniki epidemiologiczne występowania łuszczycy**

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość łuszczycy	1,9–2,5%	Badanie epidemiologiczne Augustin 2010 [12]
	1,5%	Krajowy Zespół Ekspertów do spraw Dermatologii 2009 [10, 11]
	2%	Łuczowska 2005 [9]
Chorobowość łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	1–1,5%	AOTMiT AWA Cosentyx [8]
Zapadalność łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	1000–1500 przypadków/rok	
Częstość występowania łuszczycy plackowatej spośród wszystkich przypadków łuszczycy	75%	Dubertret 2006 [14]
Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego objęci stałą opieką dermatologiczną	43%	Palotai 2010 [16]
Pacjenci objęci leczeniem systemowym	58%	Palotai 2010 [16]
Pacjenci z brakiem odpowiedzi na terapię systemową kwalifikowani do leczenia biologicznego	20%	Feldman 2005 [19]

## 2.3. Etiologia i patogeneza

Na obecną chwilę etiologia łuszczycy nie została do końca poznana. [4, 6] Za główne czynniki wpływające na patomechanizm łuszczycy uznaje się predyspozycje genetyczne oraz zaburzenia immunologiczne. Ponadto, ujawnienie się łuszczycy uzależnione jest również od czynników środowiskowych. [1, 4]

### Czynniki genetyczne

W etiologii łuszczycy duże znaczenie ma podłoże genetyczne. Uwarunkowania genetyczne podwyższają ryzyko zachorowania na łuszczycę 4–6-krotnie wśród krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z populacją ogólną. Obecnie znanych jest ponad 20 *loci* uznanych za związane z podatnością na występowanie łuszczycy, niektóre z nich zlokalizowane są na tych samych chromosomach, na których obecne są w innych chorobach autoimmunologicznych (np. 5q31 związany z RZS czy 16q12 związany z łuszczycowym zapaleniem stawów). Analiza sprzężeń dowiodła, że 10 regionów chromosomowych, oznaczanych jako PSORS1–PSORS10, jest istotnie powiązanych z rozwojem łuszczycy. Z kolei badania asocjacyjne całego genomu (ang. *Genome Wide Association Studies*, GWAS) wykazały, że szereg genów podwyższa ryzyko wystąpienia łuszczycy. Wśród zidentyfikowanych genów są te związane z odpowiedzią immunologiczną (interferon (IFN), czynnik transkrypcyjny NF-κB), jak również związane z istotną w procesie zapalnym interleukiną 17 (IL-17) (IL12B, IL23A, IL23R, TRAF3IP2, TYK2)), czy z procesem różnicowania keratynocytów (LCE3B oraz LCE3C). [20–22]

## Immunopatologia

Łuszczycę uznaje się za chorobę należącą do grupy schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, często współwystępującą ze schorzeniami z tego kręgu. [20] Rozwój łuszczycy warunkowany jest mechanizmami związanymi z interakcjami pomiędzy:

- limfocytami T,
- cytokinami prozapalnymi,
- keratynocytami. [20, 21, 23]

Jako główne komórki układu odpornościowego odpowiedzialne za patogenezę łuszczycy uznano limfocyty Th CD4+ (Th1, Th17, Th22) oraz Tc CD8+ (Tc1, Tc17, Tc22), znajdujące się w warstwie skóry właściwej. Wspomniane komórki limfocytowe wydzielają wiele cytokin (m.in. IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL17A, IL-17F, IL-22) penetrujących do warstwy naskórka. Innymi istotnymi w patogenezie łuszczycy komórkami są keratynocyty, komórki tuczne, neutrofile, komórki NK, makrofagi oraz komórki dendrytyczne. W efekcie działania różnych czynników (m.in. IL, TNF, IFN) specyficzne dla łuszczycy komórki dendrytyczne (Tip-DCs) wytwarzają mediatory prozapalne (m.in. indukowaną syntezę tlenu azotu (iNOS) i TNF $\alpha$ ) oraz IL-20 pobudzającą wzrost i różnicowanie keratynocytów, oraz interleukiny IL-12 i IL-23 pobudzające różnicowanie naiwnych limfocytów CD4+ w limfocyty Th1 i Th17. Wskazany proces różnicowania limfocytów CD4+ w limfocyty Th1 i Th17 uznaje się za nadrzędną składową determinującą wystąpienie łuszczycy. Natomiast konkretnie szlak IL-23/Th17 jest najprawdopodobniej najbardziej istotnym czynnikiem patogenetycznym łuszczycy. Komórki skóry (fibroblasty, komórki endotelialne oraz keratynocyty) uczestniczą w tworzeniu charakterystycznych w przebiegu łuszczycy zmian dermatologicznych, jakimi są wykwity łuszczycowe. Stan zapalny skóry jest utrzymywany oraz nasilany poprzez działanie keratynocytów polegające na ekspresji peptydów antydrobnoustrojowych (ang. *antimicrobial peptides*, AMPs), chemokin, cytokin, czynników wzrostu o działaniu neoangiogennym oraz metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz na dostarczaniu prozapalnych cytokin. [20, 21, 23]

## Czynniki środowiskowe

Poza czynnikami genetycznymi oraz immunologicznymi wymienia się szereg czynników środowiskowych mających wpływ na rozwój łuszczycy lub zaostrzenie istniejącej choroby. Jako najbardziej znaczące czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia łuszczycy uznano palenie papierosów (ekspozycję na nikotynę) oraz otyłość. W procesie rozwoju i progresji choroby nie są obojętne również urazy, infekcje/zakażenia bakteryjne czy wirusowe, stosowana dieta, spożywanie niektórych leków czy alkoholu, jak również narażenie na silny stres. [1, 4, 24]

## 2.4. Rozpoznanie i ocena nasilenia choroby

### 2.4.1. Diagnostyka

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD (2012, 2014 rok) rozpoznanie łuszczycy w klasycznych przypadkach ustalane jest na podstawie:

- oceny morfologii występujących zmian skórnych, oraz
- typowej lokalizacji wykwitów łuszczycowych (występujących na skórze owłosionej głowy, w okolicach nadstawowych oraz w okolicy krzyżowej). [6, 7]

Potwierdzenie rozpoznania klinicznego choroby, w sytuacjach wątpliwych, uzupełniane jest biopsją skóry pochodzącej ze zmiany chorobowej, a następnie badaniem histopatologicznym tak pobranego materiału. [6, 7]

Dodatkowo, u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą zaleca się raz do roku wykonanie badania przesiewowego pod kątem ewentualnego współwystępowania łuszczycowego zapalenia stawów – łuszczycy stawowej (ŁZS). [6, 7]

### 2.4.2. Nasilenie choroby i ocena wpływu na jakość życia (PASI, BSA, sPGA, DLQI)

Zagadnienie podziału łuszczycy plackowatej w zależności od jej nasilenia jest kwestią dyskusyjną. Rozbieżności w sposobie klasyfikacji nasilenia choroby wśród europejskich, jak również polskich specjalistów z zakresu dermatologii wynikają między innymi z odmiennego definiowania stopnia nasilenia łuszczycy w dostępnej literaturze.[6]

W 2010 roku grupa ekspertów krajów Unii Europejskiej podjęła próbę ujednoczenia dostępnych definicji, która zaowocowała konsensusem – określono kryteria nasilenia łuszczycy, których zastosowanie uznaje się za zasadne również w Polsce. [6]

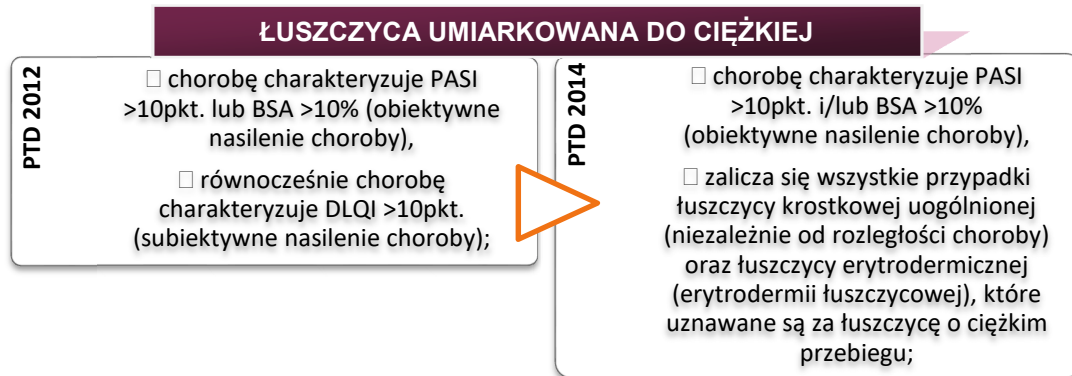
Zgodnie ze wspomnianym konsensusem w ocenie nasilenia łuszczycy plackowatej zalecane jest stosowanie następujących wskaźników:

- oceniających obiektywną ciężkość choroby:
  - wskaźnik PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index,
  - wskaźnik BSA (ang. Body Surface Area,
  - wskaźnik sPGA (ang. Physician Global Assessment,
- oceniających wpływ choroby na dobrostan pacjenta (poprzez analizę jakości życia pacjenta determinowaną występującymi dolegliwościami skórными):
  - wskaźnik DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) [6, 7]

Na podstawie powyżej scharakteryzowanych wskaźników wyróżniono dwa rodzaje łuszczycy plackowatej: **łagodną** oraz **umiarkowaną do ciężkiej**. Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, jakim

jest populacja pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej, przedstawiono szczegółowo jedynie zasady klasyfikacji dla tej grupy chorych. [6] Łuszczycą plackowatą klasyfikowana jest jako umiarkowana do ciężkiej jeśli spełnia kryteria ciężkości choroby zgodnie z konsensusem europejskim (2010 rok) oraz najnowszymi rekomendacjami ekspertów PTD z 2014 roku (PTD 2014, Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Kryteria klasyfikacji ciężkości łuszczycy plackowatej – zmiana definicji ekspertów PTD z 2014 w porównaniu z definicją z 2012 roku [6, 7]



Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami ekspertów PTD z 2014 roku, łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej stwierdza się gdy PASI i/lub BSA są większe niż 10, a także w przypadku wystąpienia łuszczycy krostkowej uogólnionej lub łuszczycy erytrodermicznej (PTD 2014, Rysunek 1). Przy dużym nasileniu choroby (gdy PASI i BSA są wysokie) z reguły występuje duże obniżenie jakości życia (wyróżające się wysoką wartością wskaźnika DLQI, DLQI>10). Niekiedy jednak, pomimo że nasilenie choroby jest nieznaczne (niższe wartości wskaźników PASI czy BSA) niektórzy chorzy mogą również wykazywać niższą jakość życia determinowaną dolegliwościami skórnymi (DLQI>10), z tego względu gdy obniżenie jakości życia (DLQI >10) utrzymuje się powyżej 3 mies. to nawet przy wskaźnikach PASI i BSA <10 możliwe jest zaklasyfikowanie choroby jako umiarkowanej. Takie podejście do klasyfikacji ciężkości łuszczycy ma na celu odpowiedni dobór opcji terapeutycznej dla pacjenta. [7]

Wskaźnikiem używanym do oceny nasilenia choroby jest także statyczna całościowa ocena lekarska ogólnego stanu zdrowia pacjenta z łuszczycą (sPGA, ang. *Physician Global Assessment*). Ocena przy użyciu tego wskaźnika polega na przypisaniu punktacji obserwowanym zmianom skórnym występującym w przebiegu łuszczycy w 7-stopniowej skali, od czystej do ciężkiej. [19, 25–28] Ogólna charakterystyka wskaźnika sPGA – statycznej całościowej oceny ogólnego stanu zdrowia pacjenta z łuszczycą dokonywanej przez lekarza, została przedstawiona w Tabeli 6., natomiast charakterystyka stosowanej 7-stopniowej skali sPGA została przedstawiona w Tabeli 7. [19, 25–28]



Tabela 3.  
PASI – Psoriasis Area and Severity Index [4, 6]

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
rumień (E) - redness naciek (I) - thickness łuska (D) - scaling	Brak (absent)	Lekki (mild)	Średni (moderate)	Nasilony (severe)	bardzo nasilony (very severe)		
powierzchnia (A)	0	<10%	≥10 <30%	≥30 <50%	≥50 <70%	≥70 <90%	≥90%

PASI – Psoriasis Area and Severity Index [4, 6] – ciąg dalszy
















Punktacja	Obszar ciała			
	głowa (G)	tułów (T)	kończyny górne (KG)	kończyny dolne (KD)
rumień (E)	...	...	...	...
naciek (I)	...	...	...	...
łuska (D)	...	...	...	...
SUMA (E + I + D)	...	...	...	...
powierzchnia (A)	...	...	...	...
SUMA (E + I + D) x A	...	...	...	...
	* 0,1 = x <sub>1</sub>	* 0,3 = x <sub>2</sub>	* 0,2 = x <sub>3</sub>	* 0,4 = x <sub>4</sub>



PASI = ...

Rysunek 2.

Opis skali PASI wraz z przykładowymi fotografiami obrazującymi stopień nasilenia choroby; Źródło grafiki: DermNet New Zealand, Dr Amanda Oakley, PASI score [29]

Psoriasis: severity scoring					
Intensity	Absent	Mild	Moderate	Severe	Very severe
Redness	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4
Thickness	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4
Scaling	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4

**Tabela 4.**  
Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA – Body Surface Area) [4, 6]

Okolica ciała <sup>a</sup>	Maksymalna powierzchnia [%]	BSA [%]
głowa i szyja	9	...
prawa kończyna górna	9	...
lewa kończyna górna	9	...
klatka piersiowa	9	...
brzuch	9	...
górną część pleców	9	...
dolną część pleców	9	...
prawe udo	9	...
lewe udo	9	...
prawe podudzie	9	...
lewe podudzie	9	...
zewnątrzne narządy płciowe	1	...
<b>RAZEM</b>	100	<b>BSA całkowite</b> ...

a) Pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała.

**Tabela 5.**  
Polska wersja *Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [4, 6]

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.			
• W jakim stopniu odczuwał/a Pan/i w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu był/a Pan/i zakłopotany/zakłopotana lub zażenowany/zażenowana stanem swojej skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę?	tak nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
•*) Jeśli odpowiedział Pan/i „nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>

**Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.**

• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>

**Tabela 6.**  
**Ogólna charakterystyka skali/wskaźnika sPGA [19]**

**Statyczna całościowa ocena lekarska ogólnego stanu zdrowia pacjenta z łuszczycą, sPGA**

zazwyczaj stosowana jako 7-punktowa/stopniowa skala ocen, w której punktacja/ocena 0 = "czysta", natomiast punktacje/oceny 1-6 oznaczają wzrastające nasilenie zmian skórnych, wymaga definicji każdego punktu;

**Tabela 7.**  
**7-stopniowa skala sPGA [25, 26, 28]**

Ocena, Punktacja	Ocena/Definicja
<b>Czysta, 0</b>	Brak oznak łuszczycy
<b>Prawie czysta, 1</b>	Pomiędzy czystą a łagodną
<b>Łagodna, 2</b>	Delikatny wzrost wykwitów, łuska i/lub rumień
<b>Łagodna do umiarkowanej, 3</b>	Pomiędzy łagodną a umiarkowaną
<b>Umiarkowana, 4</b>	Umiarkowany wzrost wykwitów, łuska i/lub rumień
<b>Umiarkowana do ciężkiej, 5</b>	Wyraźny wzrost wykwitów, łuska i/lub rumień
<b>Ciężka, 6</b>	Bardzo wyraźny wzrost wykwitów, bardzo gruba łuska i/lub bardzo rozległy rumień

## 2.5. Obraz choroby

### 2.5.1. Objawy choroby

Łuszczycą jest przewlekłym zapalno-proliferacyjnym schorzeniem skóry wykazującym trudny do przewidzenia przebieg. Charakterystycznym jej objawem są pierwotne wykwitki w postaci różowoczerwonej grudki pokrytej srebrzystą lub żółtawą łuską, które mogą łączyć się w większe plackowate wykwitki obejmujące swym zasięgiem rozległe powierzchnie skóry. Wykwitki skórne w przebiegu łuszczycy typowo umiejscowione są w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, w okolicach krzyżowych, jak również na wyprostnych powierzchniach kończyn. [1, 4, 6]

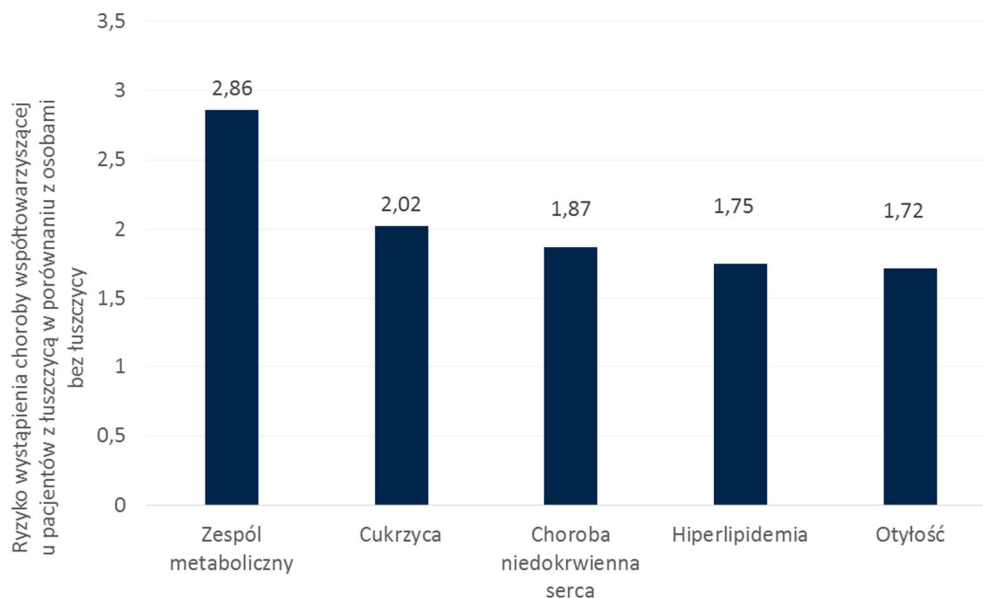
W łuszczycy plackowatej, najczęściej występującej postaci łuszczycy, rozległe rumieniowo-naciekowe ogniska chorobowe pokryte łuską mają średnicę od kilku do kilkunastu centymetrów. W jej przebiegu częste jest współwystępowanie zmian łuszczycowych w okolicy owłosionej skóry głowy oraz paznokci. Łuszczycza plackowata ma przewlekły przebieg z okresami zaostrzeń i remisji. [1, 5]

Objawy łuszczycy u niektórych pacjentów widoczne są niekiedy poza obrębem skóry, tj. obserwuje się zajęcie innych narządów zmianami łuszczycowymi. Ok. 5–30% populacji pacjentów z łuszczycą doświadcza występowania zmian łuszczycowych w obrębie stawów. Pojawienie się oraz postępowanie zmian stawowych może wystąpić uprzednio w stosunku do wystąpienia zmian łuszczycowych w obrębie skóry, najczęściej jednak pojawienie się zapalenia stawów jest obserwowane w trakcie trwania choroby manifestującej się dolegliwościami skórnymi, albo pojawia się ono równocześnie z pojawieniem się zmian łuszczycowych na skórze. [1, 4, 6]

### 2.5.2. Zwiększone ryzyko chorób współtowarzyszących

Przebieg łuszczycy wiąże się z występowaniem szeregu chorób współtowarzyszących, w tym: otyłości, nadciśnienia, cukrzycy lub hiperlipidemii. U pacjentów z łuszczycą występuje zwiększone ryzyko pojawienia się schorzeń metabolicznych (Rysunek 3). Obserwowana jest również korelacja między występowaniem schorzeń metabolicznych a stopniem nasilenia łuszczycy. [30]

**Rysunek 3.**  
Ryzyko występowania chorób współtowarzyszących u pacjentów z łuszczycą [12]



\*Na wykresie przedstawiono dane z metaanalizy uwzględniającej 33 981 pacjentów z łuszczycą oraz 1 310 090 pacjentów bez łuszczycy.

U pacjentów z ciężką postacią łuszczycy ryzyko zgonu wzrasta o 50%, a szacowana średnia długość życia w porównaniu do populacji bez łuszczycy jest krótsza o 3,5 roku u mężczyzn oraz o 4,4 roku u kobiet. Zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów z łuszczycą może być następstwem chorób współtowarzyszących (chorób sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych, przewlekłych chorób

dolnych dróg oddechowych, cukrzyca, demencja, zakażeń oraz chorób nerek), czynników wynikających z trybu życia (palenie papierosów, nadużywanie alkoholu), ciągłego kumulowania toksyczności spowodowanej stosowanymi lekami jak i samej łuszczycy. [31, 32]

Łuszczycyca jest związana zarówno z występowaniem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. nadciśnienia, hipercholesterolemii) jak i z występowaniem samych zdarzeń sercowo-naczyniowych (m.in. zawału mięśnia sercowego, udaru serca). [31, 32]

Zwiększone ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) u osób z łuszczycą zostało udokumentowane w kilku dużych badaniach epidemiologicznych. Przedstawione w badaniach ryzyko było niezależne od standardowych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i dotyczyło zarówno pacjentów z łuszczycą o nasileniu łagodnym jak i o nasileniu ciężkim. [31, 33, 34] Wyniki brytyjskiego badania kohortowego wskazują, że łuszczycyca o ciężkim nasileniu powoduje wzrost 10-letniego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 6,2% w porównaniu z populacją ogólną. [33] Ponadto, metaanaliza 9 badań obserwacyjnych wykazała, że zarówno pacjenci z łuszczycą o umiarkowanym jak i o ciężkim nasileniu są obciążeni wyższym ryzykiem zawału mięśnia sercowego oraz udaru serca. Wyniki tej samej metaanalizy wskazują na zwiększone ryzyko zgonu z powodów zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim. Zaobserwowano także zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru serca u pacjentów z ciężką łuszczycą w porównaniu z populacją ogólną (RR = 3,04 [0,65; 14,35] oraz RR = 1,59 [1,4; 1,89]). [31]

Łuszczycyca związana jest również ze zwiększonym ryzykiem depresji, lęku oraz prób samobójczych. W porównaniu z populacją ogólną u pacjentów z łuszczycą częściej wykazują objawy depresji i stosują leczenie antydepresyjne. W brytyjskim badaniu obejmującym dane z lat 1987–2002 zaobserwowano, że ryzyko depresji było większe w przypadku pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim w porównaniu z łuszczycą o nasileniu łagodnym (Tabela 8). Ponadto, ryzyko depresji wśród pacjentów z łuszczycą jest większe u osób młodych w porównaniu ze starszymi [35]. Inne badanie wykazało z kolei występowanie związku między objawami depresji, a pogorszeniem jakości życia ( $p < 0,001$ ). Objawy depresji miały także związek z poczuciem niezadowolenia oraz stresem wynikającym z konieczności leczenia łuszczycy. [36]

**Tabela 8.**  
Skorygowane względem wieku i płci ryzyko występowania depresji, lęku i prób samobójczych w zależności od nasilenia łuszczycy [35]

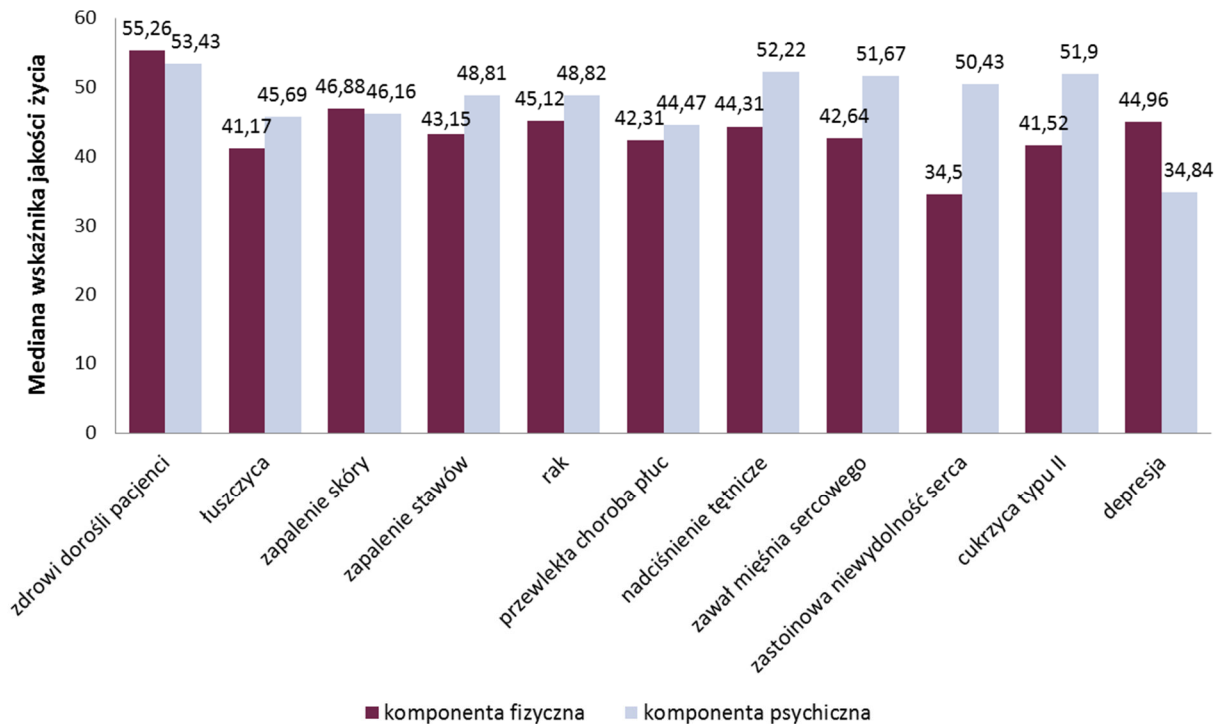
Objaw	Łuszczycyca o nasileniu łagodnym (HR, 95%CI)	Łuszczycyca o nasileniu ciężkim (HR, 95%CI)	Łuszczycyca o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego łącznie (HR, 95%CI)
Depresja	1,38 (1,35; 1,40) $p < 0,001$	1,72 (1,57; 1,88) $p < 0,001$	1,39 (1,37; 1,41) $p < 0,001$
Lęk/Niepokój	1,31 (1,29; 1,34) $p < 0,001$	1,29 (1,15; 1,43) $p < 0,001$	1,31 (1,29; 1,34) $p < 0,001$
Próby samobójcze	1,44 (1,32; 1,57) $p < 0,001$	1,51 (0,92; 2,49) $p < 0,001$	1,44 (1,32; 1,57) $p < 0,001$

### 2.5.3. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów oraz funkcjonowanie społeczne

Wpływ łuszczycy na jakość życia jest porównywalny z wpływem jaki na jakość życia mają inne przewlekłe lub poważne choroby (np. stabilna postać raka żołądka, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, cukrzyca lub choroba afektywna dwubiegunowa, Rysunek 4). [37]

Rysunek 4.

Wpływ łuszczycy na jakość życia w porównaniu do innych przewlekłych lub poważnych chorób [37]

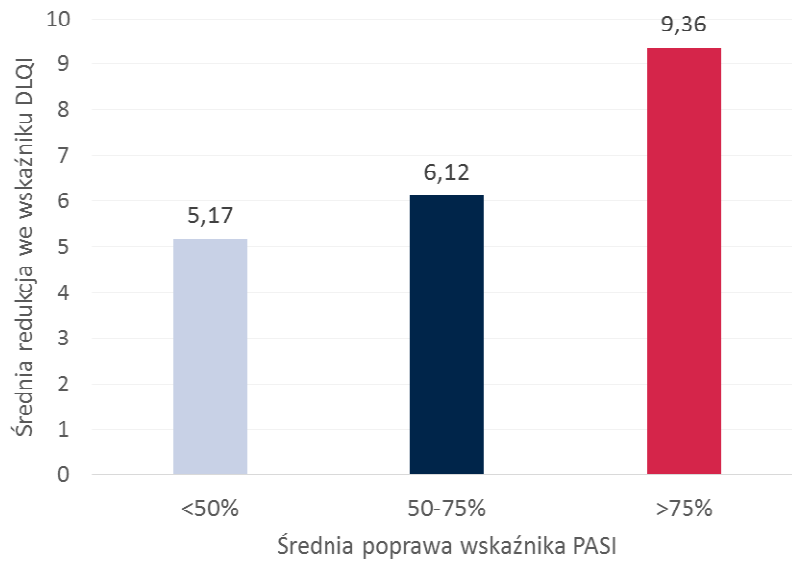


Niezależnie od stosowania leczenia, około 75% pacjentów z łuszczycą odczuwa uciążliwość związaną z występowaniem blaszek łuszczycowych i związanych z nimi zaczerwienieniem, świądem i łuszczeniem. Dodatkowym czynnikiem wpływającym negatywnie na jakość życia pacjentów jest występowanie bolesnych pęknięć (bruzd) na stopach, dłoniach oraz stawach. [15, 38]

Do głównych czynników określających nasilenie objawów łuszczycy należy lokalizacja oraz obszar objęty zmianami łuszczycowymi. W badaniu przedstawiającym preferencje pacjentów za główny cel leczenia pacjenci uznali znaczne zmniejszenie wartości wskaźnika PASI (PASI90), a na drugim miejscu stawiali niskie prawdopodobieństwo występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. [39]

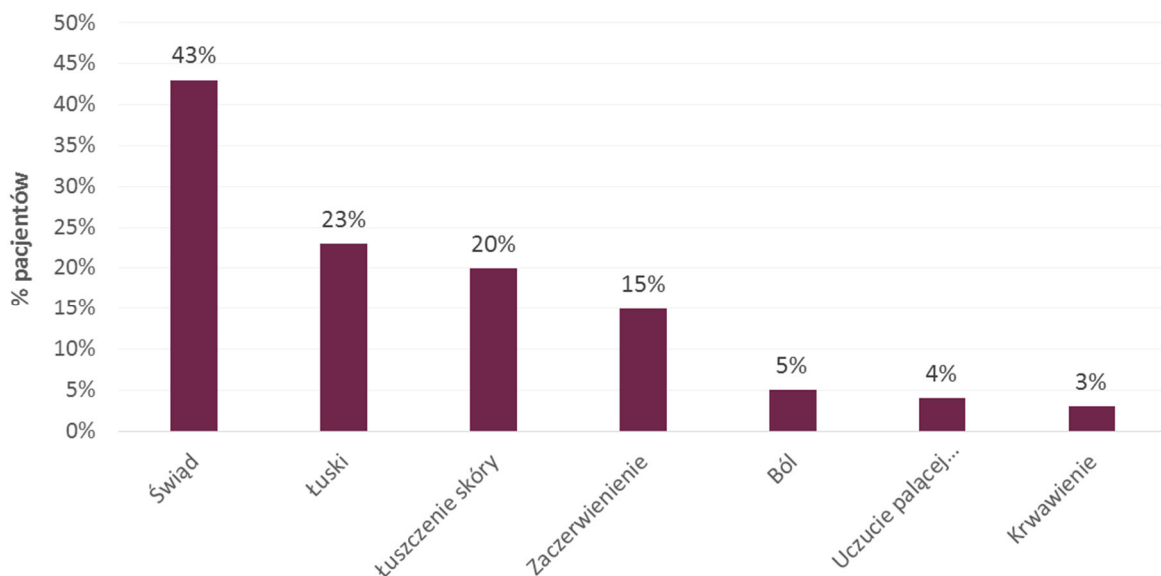
Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano związek między stopniem nasilenia objawów łuszczycy, jakością życia i produktywnością pacjentów. Pacjenci uzyskujący PASI90 i PASI100 wykazywali znaczną poprawę jakości życia. [40] Pacjenci z co najmniej 75% poprawą PASI uzyskiwali większą poprawę jakości życia mierzoną skalą DLQI w porównaniu z chorymi uzyskującymi  $\leq 75\%$  poprawą PASI (Rysunek 5). [41]

**Rysunek 5.**  
Średnia zmiana wskaźnika DLQI w zależności od poprawy nasilenia objawów łuszczycy wyrażonych wskaźnikiem PASI [41]



Liczbę pacjentów, którzy odczuwają dyskomfort spowodowany świądem ocenia się na 63%–84%. Świąd często uznawany jest za najbardziej uciążliwy objaw łuszczycy. Występowanie świądu wpływa negatywnie na codzienne życie pacjenta (sen, praca, uczestnictwo w zajęciach szkolnych), nastrój, koncentrację, popęd seksualny oraz apetyt. Jego występowanie wiąże się z poczuciem napiętnowania, stresu oraz depresji. Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego odczuwają większe nasilenie świądu w porównaniu z pacjentami z łagodną postacią łuszczycy (79,1% vs 43,1% osób). [42]

**Rysunek 6.**  
Najbardziej uciążliwe objawy łuszczycy według pacjentów [15]



Łuszczyca znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów, karierę zawodową oraz samą zdolność do wykonywania pracy. Badanie przeprowadzone przez *US National Psoriasis Foundation* pokazało, że mniej niż połowa (48%) z 5 604 poddanych ankiecie pacjentów z łuszczycą wykonuje pracę zawodową w pełnym wymiarze godzin. Wśród ankietowanych pacjentów którzy nie pracują, 92% uznaje łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów jako jedyny powód braku zdolności do wykonywania pracy. [43] Ponadto, wyniki kanadyjskich badań wykazały, że 38% chorych na łuszczycę uważa, że ich stan wpływa na wybór ścieżki kariery lub na możliwość znalezienia pracy; 28% pacjentów z łuszczycą dokonało zmiany pracy lub zmiany poziomu odpowiedzialności w pracy z powodu ciężaru choroby. [44] Pacjenci z łuszczycą zatrudnieni w pełnym wymiarze godzin uważają uzyskanie PASI90 za najbardziej znaczący czynnik umożliwiający utrzymanie efektywności pracy. Odnośnie do samego rodzaju leczenia pacjenci, którzy pracują w pełnym wymiarze godzin podkreślają znaczenie szybkiego działania leczenia, niskiej częstotliwości podawania leków oraz możliwość podawania leków w warunkach ambulatoryjnych. [39]

Pacjenci odczuwają negatywne skutki łuszczycy także w wymiarze psychologicznym oraz społecznym. Wpływ choroby na życie społeczne trudno zmierzyć, jednak dostępne dane z 2 dużych badań przekrojowych przeprowadzonych w Australii wykazały, że duży odsetek pacjentów (66–73%) odczuwa zawstydzenie oraz zażenowanie spowodowane objawami łuszczycy, a ponad 75% pacjentów ma poczucie napiętnowania ze strony środowiska zewnętrznego, 84% odczuwa negatywne spojrzenia innych, 76% pacjentów czuje się odpowiedzialnymi za napiętnowanie swoich dzieci wynikające z własnej choroby, a 74% pacjentów woli nie pojawiać się publicznie w czasie nasilenia choroby. [45, 46] Pacjentów z łuszczycą dotyka także problem wzajemnych relacji z innymi osobami, a także negatywne nastawienie do codziennej aktywności życiowej. Dane jakościowe pokazują, że u pacjentów z łuszczycą obserwuje się niską samoocenę, silną izolację oraz poczucie odrzucenia. [47]

#### **2.5.4. Trudne do leczenia obszary występowania łuszczycy stanowiące znaczące obciążenie terapii pacjentów z łuszczycą**

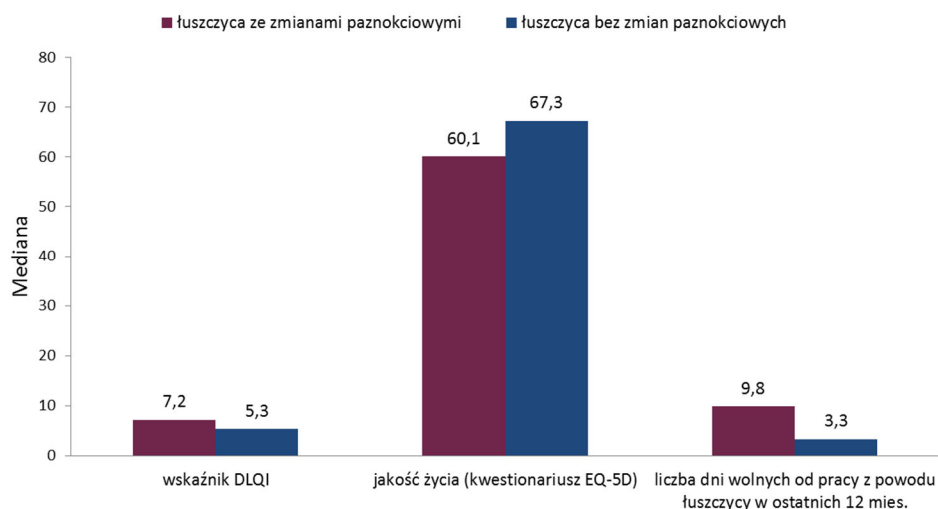
Łuszczyca może wystąpić na wielu obszarach ciała, przy czym niektóre lokalizacje stanowią szczególną trudność w jej leczeniu. Powierzchniami ciała uciążliwymi do leczenia, a dodatkowo wpływającymi na obniżenie jakości życia pacjentów są między innymi paznokcie (10–56%), głowa (48%) oraz narządy płciowe (7%). [15, 48] Umieszczenie łuszczycy na twarzy (15%) wpływa na występowanie większego stresu emocjonalnego związanego z gorszą jakością życia. Pacjentów z łuszczycą zlokalizowaną na powierzchni twarzy charakteryzuje wcześniejszy początek choroby, dłuższy okres jej trwania oraz większe jej rozprzestrzenienie. [49] Ze względu na występujące trudności w leczeniu uciążliwych lokalizacji łuszczycy konieczność znalezienia nowych bardziej skutecznych terapii jest bardzo ważna. [50–52] Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba dostępu do nowych terapii zapewniających większą skuteczność leczenia łuszczycy w uciążliwych do leczenia miejscach.



## Łuszczycyca paznokci

Uznaje się, że 80–90% pacjentów z łuszczycą w niektórych stadiach trwania choroby doświadcza zajęcia zmianami łuszczycowymi paznokci. [53] Pacjenci ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci mają znacząco niższą jakość życia w porównaniu do pacjentów z łuszczycą bez zajęcia paznokci. [52] Ponadto pacjenci z łagodną postacią łuszczycy z dodatkowo występującymi zmianami w obrębie paznokci charakteryzują się porównywalnymi wskaźnikami jakości życia do pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim bez współistniejących zmian paznokciowych. [54] Pacjenci z łuszczycą obejmującą obszar paznokci doświadczenia również istotnie gorszego wpływu terapii na ich życie, odczuwają większy ból, są częściej nieobecni w pracy oraz charakteryzuje ich większy odsetek powierzchni zajętych zmianami łuszczycowymi (większa wartość wskaźnika BSA) w porównaniu do pacjentów bez takich zmian łuszczycowych (Rysunek 7.). [54, 55] Dodatkowo widoczność łuszczycowych zmian paznokciowych może stanowić istotny czynnik determinujący obniżoną jakość życia tych pacjentów, jakkolwiek niższa jakość życia może być również spowodowana większą rozległością łuszczycy (większa wartość wskaźnika BSA, czyli więcej obszarów ciała zajętych zmianami łuszczycowymi) u pacjentów ze zmianami paznokciowymi w porównaniu do tych bez zmian w obrębie paznokci. [56]

**Rysunek 7.**  
Porównanie obciążenia chorobą u pacjentów z łuszczycą ze zmianami paznokciowymi oraz bez zmian paznokciowych [55]



## Łuszczycyca skóry głowy

Skóra głowy stanowi jeden z najczęściej dotkniętych łuszczycą obszarów ciała, z szacowaną częstością na poziomie 40–90%. Obecność łuszczycy na skórze głowy negatywnie wpływa na samoocenę pacjenta oraz interakcje społeczne, powoduje stygmatyzację oraz utrudnienia w codziennych czynnościach. [57] Pacjenci z łuszczycą skóry głowy mają znacznie gorszą jakość życia w porównaniu do populacji ogólnej, w szczególności z powodu ciężkości oraz widoczności zmian łuszczycowych skóry głowy niezależnie od ogólnego nasilenia ciężkości łuszczycy. [50]

## Łuszczyca twarzy

Łuszczyca twarzy najczęściej obserwowana jest u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim. Pacjenci z łuszczycą dodatkowo manifestującą się w obrębie twarzy wcześniej doświadczają początku choroby, wyższych wartości wskaźnika PASI i są bardziej podatni dodatkowo na wystąpienie łuszczycowych zmian paznokciowych oraz łuszczycowego zapalenia stawów w odniesieniu do pacjentów bez objawów łuszczycy na twarzy (Tabela 9.). Dodatkowo z występowaniem łuszczycy twarzy związany jest wydłużony czas trwania choroby jak również ogólnie zwiększone obciążenie chorobą. [51]

**Tabela 9.**  
Porównanie obciążenia chorobą u pacjentów z łuszczycą ze zmianami w obrębie twarzy oraz bez zmian twarzowych [51]

Oceniany parametr	Łuszczyca bez zmian na twarzy	Łuszczyca ze zmianami na twarzy
Wskaźnik PASI (całe ciało)	8,3 ± 3,6	19,2 ± 11,0
Wskaźnik PASI (skóra głowy)	2,8 ± 1,8	9,0 ± 8,5
Odsetek pacjentów z łuszczycą paznokci	19%	29%
Odsetek pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów	3%	5%
Odsetek pacjentów doświadczających świądu	39%	71%

### 2.5.5. Koszty związane z chorobą

Łuszczyca ma duży wpływ na system opieki zdrowotnej, wynikający z faktu, że często jest to choroba wymagająca leczenia przez całe życie pacjenta. Składowymi kosztów leczenia łuszczycy są zarówno koszty bezpośrednie (leki, testy diagnostyczne, koszty hospitalizacji) jak i koszty pośrednie (np. utrata produktywności). [58] Widoczne są różnice między kosztami związanymi z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym oraz z łuszczycą o nasileniu ciężkim. W przypadku ciężkiej postaci choroby wzrastają koszty pośrednie związane z absencją w pracy i hospitalizacją. [59]

Bezpośrednie koszty leczenia łuszczycy w Europie wynosiły od 68% do 82,5% całkowitych kosztów leczenia łuszczycy w 2013 roku. [60]

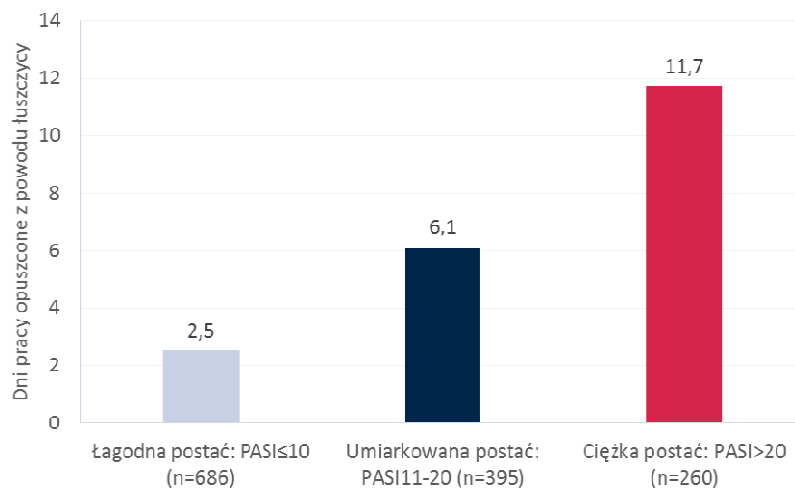
Wykorzystanie środków opieki zdrowotnej na leczenie łuszczycy różni się w zależności od kraju oraz stopnia nasilenia łuszczycy. Według dostępnych badań, przeciętna liczba wizyt u lekarza wynosi od 7 do 11 na rok. Hospitalizacji wymaga od 3% do 39% pacjentów z łuszczycą, a średni pobyt w szpitalu wynosi od 17 do 49 dni. Nowe, skuteczne leczenie łuszczycy, które istotnie poprawia jakość życia pacjentów oraz obniża nasilenie choroby może więc wpłynąć na obniżenie poziomu wykorzystywanych zasobów opieki zdrowotnej. [61]

Pośrednim kosztem łuszczycy jest utrata produktywności przez pacjentów. Przeprowadzone we Francji przekrojowe badanie ankietowe wykazało, że pacjenci ze wskaźnikiem DLQI < 10 charakteryzują się utratą produktywności na poziomie 4,2%, podczas gdy pacjenci ze wskaźnikiem DLQI > 10 tracą już 20,1% produktywności. [61]

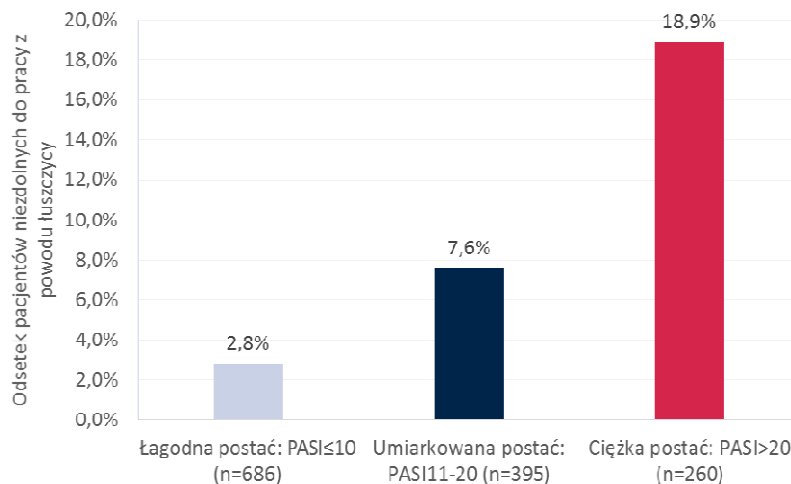
W oparciu o wyniki badania przekrojowego w Niemczech, wykazano, że liczba opuszczonych dni pracy ma związek z nasileniem choroby. Pacjenci z łagodną chorobą opuszczają średnio 2,5 dnia pracy w roku, podczas gdy pacjenci z łuszczycą o ciężkim nasileniu opuszczają średnio 11,7 dnia pracy (Rysunek 8). [61] We wspomnianym badaniu przeprowadzonym w Niemczech przedstawiono również informacje dotyczące niezdolności do wykonywania pracy spowodowanej łuszczycą. Według dermatologów odsetek pacjentów niezdolnych do pracy z powodu łuszczycy wynosi 18,9% w przypadku ciężkiego nasilenia choroby, a w przypadku łagodnego jej przebiegu 2,5% (Rysunek 9). [61]

Koszty utraconej produktywności stanowią dużą część całkowitych kosztów łuszczycy. Dlatego też istnieje potrzeba stosowania leczenia w wygodnej formie podania (podskórne zamiast wymagającego hospitalizacji lub warunków ambulatoryjnych podania dożylnego), które poprzez poprawę w zakresie objawów łuszczycy wpływa na redukcję absencji i kosztów związanych z utratą ich produktywności. [62]

**Rysunek 8.**  
Liczba dni pracy opuszczonych z powodu oraz łuszczycy w zależności od nasilenia choroby. [61]



**Rysunek 9.**  
Odsetek pacjentów niezdolnych do wykonywania pracy z powodu łuszczycy [61]



## 2.6. Metody leczenia

Terapia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgodnie z wytycznymi PTD (2010, 2012, 2014 rok) obejmuje:

- terapię miejscową,
- fototerapię,
- terapię systemową (ogólnoustrojową, ogólną). [4, 6, 7]

### 2.6.1. Terapia miejscowa

Terapia miejscowa, polegająca na aplikacji leków bezpośrednio na powierzchnię skóry (terapia zewnętrzna), jest skutecznym postępowaniem I rzutu w przypadku pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu łagodnym. Zaleca się również jej stosowanie w przypadku resztkowych zmian łuszczycowych po zastosowaniu leczenia systemowego. Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje terapię miejscową skojarzoną przynajmniej z fototerapią lub również z terapią systemową. Powszechnie stosowane preparaty zewnętrzne w terapii łuszczycy to:

- preparaty keratolityczne (mocznik, kwas salicylowy, siarka) – preparaty złuszczające stosowane na początku leczenia zmian łuszczycowych w celu usunięcia nagromadzonych łusek stanowiących przeszkodę we wnikaniu leków przeciwłuszczycowych w głąb zmian chorobowych oraz tym samym mogące przyczyniać się do zwiększenia skuteczności leczenia przeciwłuszczycowego,
- miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) – najczęściej stosowane preparaty w leczeniu łuszczycy obok pochodnych witaminy D3 oraz cygnoliny, wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne oraz właściwości antyproliferacyjne,
- pochodne witaminy D3 (kalcypotriol, takalcytol) – najczęściej stosowane preparaty w leczeniu łuszczycy obok mGKS oraz cygnoliny, wykazujące dużą skuteczność terapeutyczną przy wysokim profilu bezpieczeństwa, często stosowane w skojarzeniu z mGKS (ze względu na działanie synergistyczne), dokładny ich mechanizm działania w łuszczycy nie został poznany,
- cygnolina – najczęściej stosowany preparat w leczeniu łuszczycy obok mGKS oraz pochodnych witaminy D3,
- tazaroten – jedyna pochodna witaminy A (retinoid) dopuszczona do leczenia miejscowego łuszczycy plackowatej, stosowana jako alternatywna forma terapii w sytuacji niepowodzenia leczenia z zastosowaniem innych powszechniej stosowanych leków miejscowych,
- gotowe leki złożone – stanowiące osobną grupę preparatów miejscowych, dostępne obecnie są połączenia mGKS ze środkiem keratolitycznym oraz pochodnymi witaminy D3 z mGKS (kalcypotriol/dipropionan betametazonnu), to ostatnie połączenie uznane jest za najbardziej skuteczną metodę miejscowej terapii łuszczycy,
- inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekolimus),
- dziegcie,

- emolienty – stosowane wspomagająco w celu zmniejszenia świądu oraz zmniejszenia nasilenia złuszczenia, ich zastosowanie poprawia efektywność terapii; [6, 7]

### 2.6.2. Fototerapia

Terapia światłem ultrafioletowym (UV) pobudza proces apoptozy limfocytów T w wykwitach łuszczycowych. Wykazuje wysoką skuteczność, ale również wysoką toksyczność (znamiennie podwyższa ryzyko pojawienia się nowotworów skóry). Stanowi obecnie jedną z podstawowych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W sytuacji gdy nie ma przeciwwskazań do jej stosowania, powinna zostać wdrożona we wszystkich przypadkach łuszczycy plackowatej (jako terapia II rzutu), w których nie została osiągnięta kontrola przebiegu choroby po leczeniu miejscowym. Stosuje się ją przed rozpoczęciem terapii systemowej. [7, 63]

Dostępne metody fototerapii zmian łuszczycowych to:

- Fotochemioterapia UVA: PUVA (ang. Psoralen-UVA) – terapia z zastosowaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (8-metoksypsoralenu) podawanych przed ekspozycją na promieniowanie nadfioletowe z zakresu UVA (320–400 nm),
- fototerapia UVB:
  - o wąskim zakresie UVB: NB-UVB (ang. Narrow Band UVB) – terapia obejmująca naświetlanie zmienionej łuszczycowo skóry wąskim spectrum promieniowania nadfioletowego z zakresu UVB (311nm),
  - o szerokim zakresie UVB; [7, 63]

### 2.6.3. Terapia systemowa (ogólnoustrojowa)

#### Klasyczne leki systemowe

Wśród klasycznych leków systemowych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej wymienia się:

- metotreksat – lek cytostatyczny będący antagonistą kwasu foliowego, zapobiegający replikacji keratynocytów oraz limfocytów T w wykwitach łuszczycowych. Działa teratogenicznie i mielosupresyjnie. Jest jednym z najlepszych i najczęściej stosowanych klasycznych leków systemowych, z uwagi na dobrą skuteczność i wysoką tolerancję leczenia.
- cyklosporynę – lek hamujący aktywność limfocytów T, powodujący zahamowanie produkcji prozapalnych cytokin (lek immunosupresyjny), skuteczny we wszystkich rodzajach łuszczycy.
- acyetrynę – retinoid, jedyny lek stosowany ogólnie w łuszczycy, którego łączne podawanie z terapią PUVA lub UVB jest bezpieczne. W przeciwieństwie do większości leków przeciwłuszczycowych nie ma działania immunosupresyjnego, a jego działanie polega głównie na inhibicji proliferacji i stymulowaniu różnicowania keratynocytów oraz ograniczeniu stanu zapalnego.

- pochodne kwasu fumarowego – leki najprawdopodobniej działające pobudzająco na proces apoptozy limfocytów T oraz hamujące NF-κB. Obecnie nie są dopuszczone do stosowania w Polsce, nie zaleca się ich rutynowego stosowania, są lekami alternatywnymi.
- hydroksymocznik – ze względu na znaczną toksyczność oraz ograniczone dane na temat skuteczności w łuszczycy, nie jest rekomendowany jako rutynowe postępowanie w łuszczycy, stanowi terapię alternatywną.
- azatioprynę – ze względu na ograniczoną ilość danych na temat skuteczności w łuszczycy, nie jest rekomendowany jako rutynowe postępowanie w łuszczycy, stanowi terapię alternatywną.
- systemowe glikokortykosteroidy – nie zalecane w rutynowym leczeniu łuszczycy z uwagi na możliwość wyidukowania po ich zastosowaniu uogólnionej łuszczycy krostkowej, krótko działające GKS mogą być stosowane doraźnie w najcięższych postaciach łuszczycy do momentu uzyskania efektu terapii innymi lekami ogólnymi. [7, 63, 64]

### Leki biologiczne

Leki biologiczne inaczej nazywane w literaturze modulatorami odpowiedzi immunologicznej (IRM, ang. *immune response modifiers*) dzięki swojemu celowanemu działaniu na określony element reakcji immunologicznej charakteryzują się wysoką selektywnością przy stosunkowo niedużym ryzyku pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Główne typy leków biologicznych stosowane w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są:

- leki przeciwko cytokinom prozapalnym:
  - inhibitory czynnika martwicy nowotworu, TNFα (np. infliksymab, adalimumab, etanercept),
  - inhibitor IL-12 oraz IL-23 (np. ustekinumab),
  - inhibitory IL-17A (np. iksekizumab, sekukinumab). [4, 7, 17, 63]

W Polsce refundowane są obecnie 4 leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, ustekinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, charakteryzujące się dwoma mechanizmami działania, przy czym obydwie skierowane są przeciwko cytokinom prozapalnym. Pierwszy z nich polega na zahamowaniu czynnika martwicy nowotworu α (inhibitory TNFα: infliksymab, adalimumab, etanercept) – cytokiny pobudzającej neutrofile, komórki dendrytyczne oraz makrofagi w procesie zapalnym łuszczycy. Drugi mechanizm natomiast polega na zahamowaniu szlaku interleukiny 12/23 (inhibitor IL-12 oraz IL-23: ustekinumab) istotnego w procesie dojrzewania dziewiczych limfocytów w limfocyty Th17. Dodatkowo na rynku polskim dostępne są leki z grupy inhibitorów IL-17 (iksekizumab i sekukinumab), które nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych. [4, 7, 17, 63, 65]

Iksekizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 IgG, które z wysokim powinowactwem (<3pM) i swoistością wiąże się z IL-17A. W patogenezie łuszczycy ważną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie powodując zmniejszenie się grubości naskórka, liczby proliferujących keratynocytów, limfocytów T oraz komórek

dendrytycznych, a także zmniejszenie miejscowego stężenia markerów stanu zapalnego. Bezpośrednim następstwem terapii iksekizumabem jest zmniejszenie rumienia, zgrubienia i złuszczenia się skóry w miejscu wykwitów charakterystycznych dla łuszczycy plackowatej.

W ramach obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy podano maksymalny czas leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów odpowiadających na tego typu leczenie. Odgórne określenie maksymalnego czasu leczenia lekami biologicznymi pacjentów, którzy na takie leczenie odpowiadają nie ma jednak poparcia w dostępnych wytycznych leczenia łuszczycy oraz zarejestrowanym dawkowaniu. Dokumenty z zaleceniami leczenia łuszczycy nie ograniczają czasu leczenia. Podobnie, charakterystyki produktów leczniczych stosowanych w ramach leczenia biologicznego nie definiują maksymalnego czasu stosowania adalimumabu, infliksymabu, ustekinumabu oraz iksekizumabu. Jedynie w przypadku etanerceptu podano maksymalny czas leczenia (24 tyg.), jednak możliwy do wydłużenia u niektórych chorych, a jednocześnie wskazano na dowody utrzymywania się odpowiedzi na leczenie przy ciągłym podawaniu tego leku. [65–72]

#### 2.6.4. Ograniczenia aktualnie stosowanych terapii

Stosowane obecnie metody leczenia łuszczycy tj. leczenie miejscowe, klasyczne leczenie ogólne oraz leczenie biologiczne łuszczycy charakteryzują się szeregiem ograniczeń. Ich obecność jest silnie podkreślana przez lekarzy dermatologów oraz reumatologów, według których od 27% do 50% pacjentów zaprzestaje stosowania terapii z powodu braku satysfakcji z leczenia lub odczucia frustracji wynikającej ze stosowanej terapii. [73] Leki biologiczne w tym antagoniści TNF (adalimumab, etanercept i infliksymab) i inhibitory IL-12/23 (ustekinumab) charakteryzują się większą skutecznością w porównaniu z klasycznymi lekami ogólnymi. Tym niemniej wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że pomimo potwierdzonej skuteczności u znacznego odsetka pacjentów leczonych inhibitorami TNF (etanerceptu, adalimumabu) lub ustekinumabem nie udaje się osiągnąć satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, czy też optymalnego oczyszczenia skóry ze zmian łuszczycowych:

- od 23% do 51% pacjentów badanych nie uzyskuje adekwatnej odpowiedzi na leczenie wyrażającej się zmniejszeniem wartości wskaźnika PASI o 75% (PASI75), [74–76]
- między 49–79% pacjentów badanych nie uzyskuje zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o 90% (PASI90), [77, 78]
- między 78–95% pacjentów badanych nie uzyskuje całkowitego oczyszczenia skóry ze zmian łuszczycowych wyrażanego zmniejszeniem wartości wskaźnika PASI o 100% (PASI100); [79, 80]

Dużym problemem jest również leczenie łuszczycy w miejscach uznawanych za trudne do wyleczenia np. na paznokciach, głowie czy na twarzy. Z tego względu pacjenci, u których wystąpiła redukcja objawów łuszczycy, odczuwają wciąż niedogodności związane z niewyleczonymi newralgicznymi obszarami ciała, co wpływa na ich jakość życia. [52, 54]

Łuszczyca jako choroba przewlekła często wymaga długiego okresu leczenia, dlatego tzw. „czas przyjmowania leku” (ang. *drug survival*) zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do odstawienia leku jest niezwykle istotny. Opierając się na danych z *British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register* (BADBIR), ogólny wskaźnik *drug survival* obecnie stosowanych leków biologicznych w pierwszym roku ich stosowania wynosi 77%, jednak spada do 53% w 3. roku ich stosowania. Częstym powodem zaprzestania terapii lekami biologicznymi jest brak ich skuteczności. W ankiecie przeprowadzonej przez *National Psoriasis Foundation* w 2008 roku, 52,3% pacjentów (N = 4 682) wyraziło utratę satysfakcji z prowadzonego leczenia, spowodowanego głównie brakiem skuteczności (16% pacjentów) oraz występowaniem zdarzeń niepożądanych (28% pacjentów). Z kolei w badaniu MAPP tylko 45% ankietowanych, leczonych terapiami biologicznymi wyraziło satysfakcję z leczenia, natomiast 85% wyraziło potrzebę dostępu do lepszych terapii. Także wśród dermatologów występuje niski poziom satysfakcji z efektów długoterminowego leczenia łuszczycy terapiami biologicznymi (25,6%). Duży odsetek pacjentów niezadowolonych ze stosowanego leczenia biologicznego ma odzwierciedlenie w wysokim, sięgającym nawet 40% pacjentów nieprzestrzeganiu przez schematów leczenia (ang. *non-adherence*). [73, 81]

Obecnie dostępne terapie biologiczne są uznawane przez pacjentów za niesatysfakcjonujące lub uciążliwe ze względu na obawy odnośnie do pojawienia się zakażeń/infekcji. Ponadto, leczenie tego typu lekami jest uważane za niewygodne, zwłaszcza dotyczy to infliksymabu, który podawany jest dożylnie. Niedogodności ze stosowania infliksymabu pacjenci porównują do uciążliwości związanych z leczeniem miejscowym. Wadą stosowanych leków biologicznych jest także częstość ich podawania (np. sekukinumab podawany jest podskórnym w 34 zastrzykach w pierwszym roku stosowania i w 24 zastrzykach w drugim roku stosowania, etanercept odpowiednio w 104 oraz w 52 zastrzykach w pierwszym i w drugim roku stosowania). Niedogodności związane z podawaniem leków biologicznych przyczyniają się do ogólnego niezadowolenia ze stosowania tego rodzaju leczenia. [15, 66, 82, 83]

## 2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.7.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Pacjenci z łuszczycą plackowatą o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego często nie otrzymują odpowiedniej terapii pozwalającej na skuteczne kontrolowanie ich stopnia nasilenia choroby. W ramach konsensusu podjętego przez grupę ekspertów krajów Unii Europejskiej w 2010 roku (Rozdz. 2.4.2), oprócz kryteriów ciężkości choroby zostały wyznaczone również cele terapeutyczne leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, których realizacja pozwala na uzyskanie zadowalającego stanu pacjenta poprzez podejmowanie trafnych decyzji terapeutycznych. [4, 84, 85]



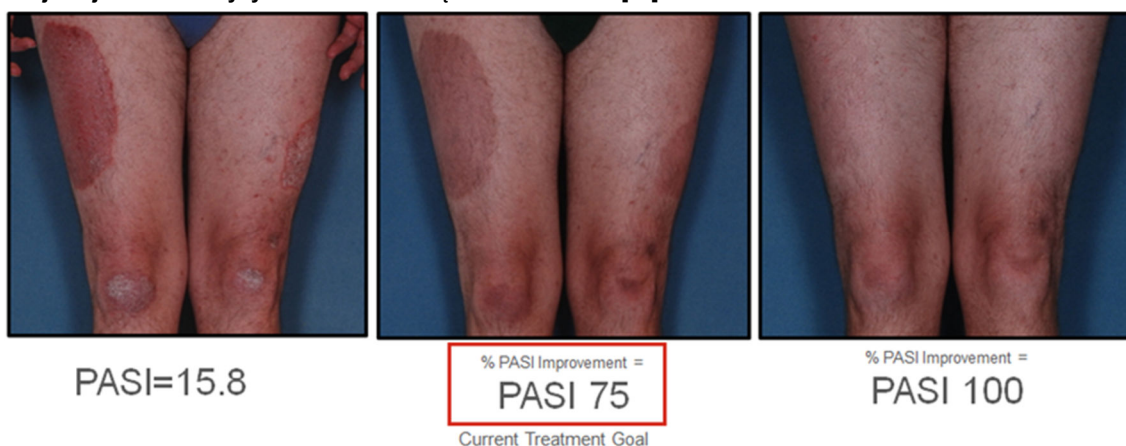
Ocena efektywności terapii łuszczycy plackowatej w przeprowadzania jest na podstawie następujących punktów końcowych:

- PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*): PASI75, PASI50, PASI90, PASI100 – wskaźnik oceniający obiektywną ciężkość choroby, oznaczający zmniejszenie wartości PASI odpowiednio o 75, 50, 90 i 100% w odniesieniu do wartości sprzed rozpoczęcia terapii,
- PGA (ang. *Physician Global Assessment*) – wskaźnik używany do określenia zmian łuszczycowych ogólnie w danym punkcie czasowym,
- DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik określający wpływ choroby na dobrostan pacjenta (Szczegółowy opis skal zamieszczono w Rozdz. 2.4.2). [7, 86, 87]

Celem leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest osiągnięcie satysfakcjonującej poprawy stanu pacjenta, którą stwierdza się w momencie:

- zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o przynajmniej 75% (PASI75) w odniesieniu do wartości sprzed rozpoczęcia terapii (Rysunek 10), lub
- zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o 50–75%, jeśli równocześnie stwierdza się poprawę jakości życia pacjenta wyrażoną redukcją wskaźnika DLQI o minimum 5 pkt. [4, 84, 85]

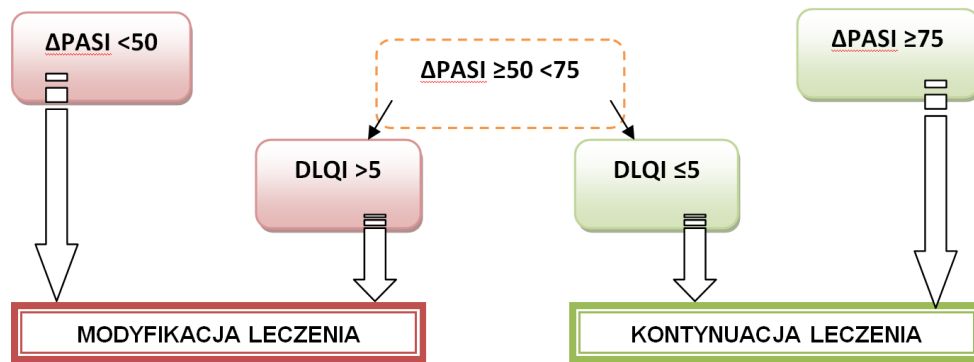
**Rysunek 10.**  
Redukcja objawów łuszczycy określona zmianą wskaźnika PASI [41]



Gdy cele terapeutyczne łuszczycy plackowatej zostaną osiągnięte leczenie choroby uznaje się za skuteczne, co uzasadnia kontynuację takiego schematu. Natomiast w sytuacji gdy kontrola choroby nie zostanie osiągnięta po zastosowaniu danej terapii ( $\Delta$ PASI<50 lub  $\Delta$ PASI $\geq$ 50 <75 i DLQI >5) leczenie danym preparatem należy zmodyfikować. Modyfikacja leczenia polega na zwiększeniu dawki, zmniejszeniu odstępów między kolejnymi dawkami, zastosowaniu terapii skojarzonej lub zaprzestaniu terapii danym lekiem i rozpoczęciu leczenia innym lekiem. [4, 85]

Rysunek 11.

Cele terapeutyczne łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [84, 85]



### 2.7.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa terapii łuszczycy plackowatej przeprowadzana jest na podstawie następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – definiowane jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem; [88]
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) – wszelkie niepożądane zdarzenie, które nie występowało przed rozpoczęciem leczenia lub było obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia; [89]

Zdarzenia niepożądane w badaniach dotyczących łuszczycy pogrupowane są według definicji i klasyfikacji zdarzeń niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) – MedDRA System Organ Class. Do raportowania zdarzeń niepożądanych stosuje się też kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria CTCAE oprócz właściwego nazwania zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii umożliwiają ich skategoryzowanie do odpowiedniej grupy (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). [87, 90–93]

### 3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ

#### 3.1. Wstęp

Zidentyfikowano łącznie 12 dokumentów zawierających zalecenia terapeutyczne w łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odnalezione dokumenty przedstawia Tabela 10.

Tabela 10.  
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej	2010/2014*	[7]
European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology (EDF/EADV)	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy	2015*	[94]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy	2012	[95]
	Ocena skuteczności stosowania etanerceptu u dorosłych z łuszczycą	2006	[96]
	Ocena skuteczności stosowania adalimumabu u dorosłych z łuszczycą	2008	[97]
	Ocena skuteczności stosowania infl ksymbabu u dorosłych z łuszczycą	2008	[98]
	Ocena skuteczności stosowania ustekinumabu u dorosłych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	2009	[99]
	Ocena skuteczności stosowania sekukinumabu u dorosłych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	2015	[100]
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) i Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy plackowatej	2012	[101]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne łuszczycy i łuszczycy stawowej	2010	[102]
American Academy of Dermatology (AAD)	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy	2010	[103]
Canadian Dermatology Association (CDA)	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy plackowej	2009	[86]

\*Aktualizacja

#### 3.2. Leczenie miejscowe

W leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego preparaty miejscowe wskazywane są jako terapia dodatkowa do innych form leczenia (fototerapii, leczenia ogólnego). Do najczęściej zalecanych leków miejscowych należą glikokortykosteroidy, pochodne witaminy D3 (kalcipotriol, takalcytol), a także cygnolina. Zalecane jest kojarzenie pochodnych witaminy D3 z

glikokortykosteroidami, gdyż ich działanie ma charakter synergistyczny. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do leczenia łuszczycy z zastosowaniem glikokortykosteroidów i pochodnych witaminy D3 zalecane jest stosowanie glikokortykosteroidów o dużej i bardzo dużej sile działania oraz dziegciu. [6, 7, 86, 94, 95, 102, 103]

### 3.3. Fototerapia

Fototerapia jest zalecana do stosowania u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przez wszystkie analizowane wytyczne. Część wytycznych (SIGN, NICE, EADV, DDG, PTD) zaleca, aby pierwszą stosowaną techniką fototerapii było wąskozakresowe UVB, a w przypadku nie uzyskania kontroli objawów choroby z zastosowaniem wąskozakresowego UVB, pacjenci powinni rozpoczynać naświetlania za pomocą techniki PUVA. Alternatywnie, możliwe jest stosowanie szerokozakresowego naświetlania UVB (PTD, AAD, CDA). Ze względu na rozległość zmian łuszczycowych zwykle stosuje się fototerapię całej powierzchni ciała. [2, 3, 9, 10]

Fototerapia powinna być stosowana ze szczególną ostrożnością u pacjentów z rakiem skóry w wywiadzie lub w przypadku pacjentów stosujących leki immunosupresyjne. Niewskazane jest długotrwałe stosowanie fototerapii (niezależnie od przyjętej metody). [1, 3]

### 3.4. Terapie ogólne – klasyczne

Klasyczne leki ogólne są zazwyczaj zalecane u pacjentów po niepowodzeniu fototerapii. Do leków wskazywanych przez wszystkie uwzględnione towarzystwa należy cyklosporyna A oraz metotreksat. [7, 86, 94, 95, 101–103]

Większość dokumentów zaleca krótkoterminowe (3–6 miesięcy) stosowanie cyklosporyny, co jest spowodowane ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych (m.in. nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek). [86, 94]

W przypadku stosowania metotreksatu zalecana jest profilaktyczna suplementacja kwasu foliowego, zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, wątroby oraz szpiku kostnego. [86, 94]

Lekiem wymienianym przez PTD, SIGN i NICE jest acytretyna, która należy do grupy retinoidów. Jest ona jednak wskazywana jako opcja alternatywna w stosunku do cyklosporyny i metotreksatu. [4, 95]

Niektóre zagraniczne wytyczne w ramach klasycznej terapii ogólnej wskazują na możliwość stosowania pochodnych kwasu fumarowego i hydroksymocznik. Leki te nie są jednak zalecane przez wytyczne polskie. [7, 86, 95, 101, 102]

### 3.5. Terapie ogólne – biologiczne

Wszystkie odnalezione zalecenia terapeutyczne wskazują, że leki biologiczne stanowią właściwą opcję terapeutyczną w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii z zastosowaniem klasycznych leków systemowych lub fototerapii. Wytyczne polskie oraz wytyczne NICE i SIGN zalecają rozpoczęcie terapii za pomocą leków biologicznych przy spełnieniu konkretnych kryteriów nasilenia choroby: PASI >10 pkt i/lub BSA >10% oraz DLQI >10 pkt. Pozostałe wytyczne nie precyzują kryteriów stopnia nasilenia łuszczycy decydujących o rozpoczęciu terapii lekami biologicznymi. [7, 86, 94, 95, 101, 102]

Zalecanymi lekami biologicznymi są adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab oraz sekukinumab (wymieniany przez NICE). Wytyczne nie rekomendują żadnego z wymienionych leków jako leku stosowanego w pierwszej kolejności. Jedynie brytyjska agencja NICE wskazuje, iż w przypadku bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI>20, DLQI>18) należy stosować infliksymab. [7, 86, 94–100, 102]

Wszystkie analizowane wytyczne opublikowano przed datą rejestracji interwencji (iksekizumab), co jest prawdopodobną przyczyną braku tego leku w treści wytycznych praktyki klinicznej. Trzeba jednak wspomnieć, że aktualnie iksekizumab jest przedmiotem oceny agencji NICE. Planowana publikacja finalnej rekomendacji dla iksekizumabu to kwiecień 2017 roku. W najnowszym opublikowanym „drafcie” (wersji roboczej) rekomendacji (opublikowanym w celu przeprowadzenia konsultacji) zawarto pozytywną ocenę odnośnie do stosowania iksekizumabu w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy cechują się wartościami wskaźnika PASI  $\geq 10$  oraz wskaźnika DLQI >10 i nie odpowiedzieli na standardowe leczenie ogólne, np. na terapię cyklosporyną, metotreksatem i PUVA, lub nie mogli przyjąć tego leczenia ze względu na obecność przeciwwskazań lub nietolerancję. [104]

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawia Tabela 11.

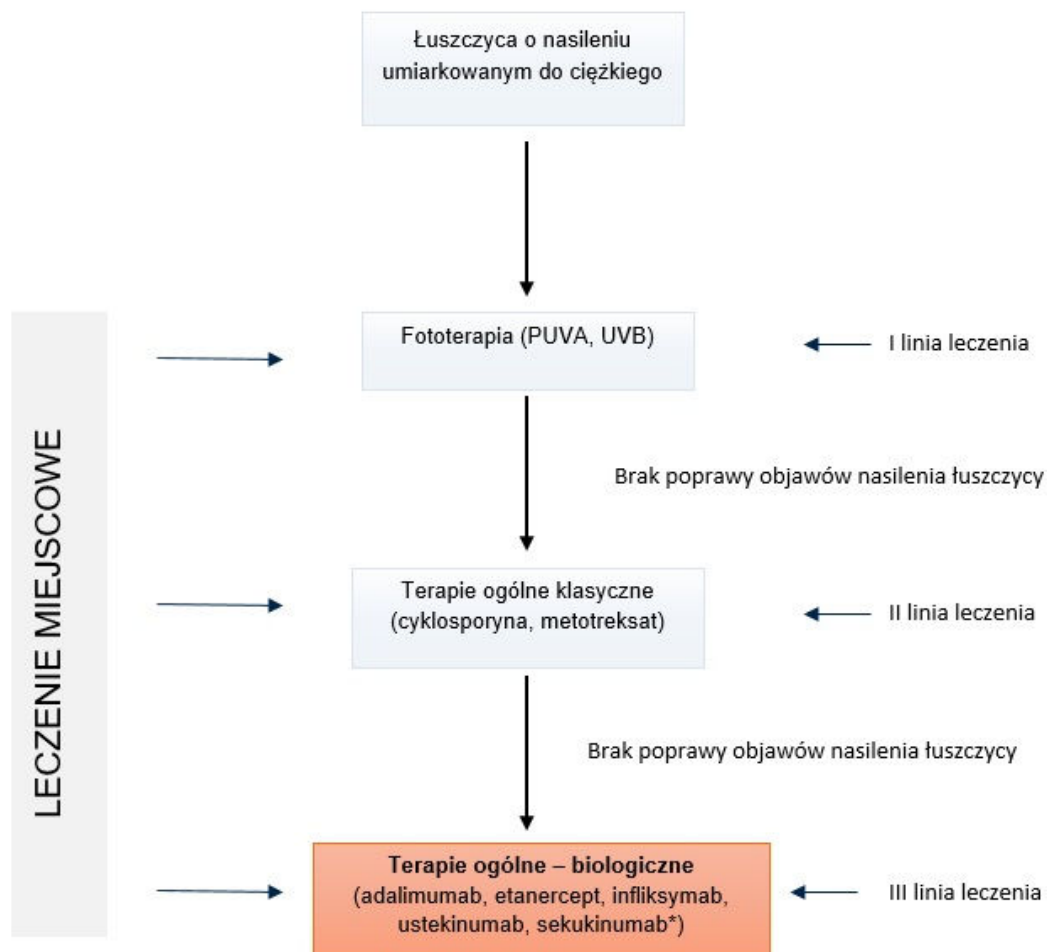
### 3.6. Podsumowanie

Wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują na trzy strategie leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego tj. fototerapię, klasyczne leczenie ogólne oraz leczenie ogólne z zastosowaniem leków biologicznych. Leczenie miejscowe u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem objawów jest wskazywane jako terapia uzupełniająca. Zastosowanie metod fototerapeutycznych (PUVA, UVB) jest najczęściej zalecane jako I linia leczenia pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku niepowodzenia tego typu leczenia (brak poprawy w zakresie nasilenia objawów) u pacjentów należy rozpocząć terapię ogólną z wykorzystaniem klasycznych leków, wśród których najczęściej wymieniana jest cyklosporyna oraz metotreksat. Zgodnie z wytycznymi terapia preparatami biologicznymi zalecana jest w III linii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wśród tego typu leków wymieniany jest

adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab. Wytyczne nie konkretyzują, który z wymienianych leków biologicznych jest preferowany. Co istotne, wszystkie analizowane wytyczne opublikowano przed datą rejestracji interwencji (iksekizumab), co jest prawdopodobną przyczyną braku tego leku w treści wytycznych praktyki klinicznej, a wyjątkiem jest draftowa, pozytywna rekomendacja NICE będąca obecnie w toku konsultacji. [104]

Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono poniżej (Rysunek 12).

**Rysunek 12.**  
Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na łuszczycę z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego (opracowanie własne)



\*Sekukinumab rekomendowany jest przez NICE; Wszystkie analizowane wytyczne opublikowano przed datą rejestracji interwencji (iksekizumab), co jest prawdopodobną przyczyną braku tego leku w treści wytycznych praktyki klinicznej. Wyjątkiem jest draftowa, pozytywna rekomendacja NICE będąca obecnie w toku konsultacji. [104]

**Tabela 11.**  
**Zalecenia postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**

Nazwa towarzystwa	Analizowany obszar	Zalecana terapia				Terapia niezalecana
		Leczenie miejscowe	Fototerapia	Klasyczne leki ogólne	Leczenie biologiczne	
<b>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</b>	Zalecenia postępowania w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [4]	Leczenie miejscowe skojarzone z inną formą leczenia (fototerapią, leczeniem ogólnym): <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy,</li> <li>• pochodne witaminy D3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UVA-PUVA,</li> <li>• wąskozakresowe i szerokokzakresowe UVB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A,</li> <li>• metotreksat,</li> <li>• acytretyna.</li> </ul>	Gdy PASI>10 lub BSA>10 lub DLQI>10: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab,</li> <li>• infl ksymbab,</li> <li>• etanercept,</li> <li>• ustekinumab.</li> </ul>	Leki do stosowania ogólnego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne kwasu fumarowego,</li> <li>• hydroksymocznik,</li> <li>• azatiopryna,</li> <li>• gl kortykosteroidy systemowe (stosowanie rutynowe).</li> </ul>
<b>European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology (EDF/EADV)</b>	Zalecenia postępowania w leczeniu łuszczycy [94]	x	x	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A*,</li> <li>• pochodne kwasu fumarowego**,</li> <li>• metotreksat**.</li> </ul>	II linia leczenia***: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab,</li> <li>• etanercept,</li> <li>• infl ksymbab,</li> <li>• ustekinumab.</li> </ul>	x
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</b>	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne diagnostyki oraz leczenia łuszczycy i łuszczycy stawowej [102]	x	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PUVA,</li> <li>• alternatywnie wąskozakresowe UVB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A*,</li> <li>• metotreksat**,acytretyna (alternatywnie)</li> <li>• pochodne kwasu fumarowego (alternatywnie),</li> <li>• hydroksymoczn k (alternatywnie).</li> </ul>	Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii ogólnych oraz PASI>10 lub BSA>10 lub DLQI>10: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab,</li> <li>• etanercept,</li> <li>• infl ksymbab,</li> <li>• ustekinumab.</li> </ul>	Szerokokzakresowe UVB
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy [95]	Leczenie miejscowe (jako leczenie uzupełniające do fototerapii lub leczenia ogólnego): <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy,</li> <li>• witamina D.</li> </ul>	Po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem jedynie leczenia miejscowego <ul style="list-style-type: none"> <li>• PUVA,</li> <li>• wąskozakresowe UVB</li> </ul>	W przypadku braku kontroli choroby poprzez zastosowanie leczenia miejscowego, dużej rozległości choroby, PASI>10 oraz nieefektywnego leczenia z zastosowaniem fototerapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A*,</li> <li>• metotreksat**,</li> <li>• acytretyna (alternatywnie).</li> </ul>	Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab,</li> <li>• etanercept,</li> <li>• infl ksymbab,</li> <li>• ustekinumab.</li> </ul>	x

Nazwa towarzystwa	Analizowany obszar	Zalecana terapia				Terapia niezalecana
		Leczenie miejscowe	Fototerapia	Klasyczne leki ogólne	Leczenie biologiczne	
	Ocena skuteczności stosowania adalimumabu, etanerceptu, ustekinumabu i sekukinumabu w leczeniu łuszczycy [96, 97, 99, 100]	x	x	x	Leczenie ciężkiej łuszczycy, przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii ogólnych: • adalimumab, • etanercept, • ustekinumab, • sekukinumab.	x
	Ocena skuteczności stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy [98]	x	x	x	Leczenie bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI>18, DLQI>20), przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych: • infl ksymb	x
<b>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) i Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)</b>	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy plackowatej [101]	Leczenie miejscowe (jako leczenie uzupełniające do fototerapii lub leczenia ogólnego): • pochodne witaminy D3	Po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem jedynie leczenia miejscowego • PUVA, • wąskozakresowe UVB	W przypadku braku kontroli choroby poprzez zastosowanie leczenia miejscowego, dużej rozległości choroby, PASI>10 oraz nieefektywnego leczenia z zastosowaniem fototerapii: • cyklosporyna A, • metotreksat, • pochodne kwasu fumarowego.	Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii ogólnych: • adalimumab, • etanercept, • infl ksymb, • ustekinumab.	x
<b>American Academy of Dermatology (AAD)</b>	Zalecenia dotyczące leczenia łuszczycy [103]	x	x	Klasyczne leki ogólne – w przypadku braku kontroli choroby poprzez zastosowanie leczenia z zastosowaniem fototerapii): • cyklosporyna A, • metotreksat, • acytretyna.	W przypadku braku kontroli choroby poprzez zastosowanie leczenia z zastosowaniem fototerapii: • adalimumab, • etanercept, • infl ksymb.	x



Nazwa towarzystwa	Analizowany obszar	Zalecana terapia				Terapia niezalecana
		Leczenie miejscowe	Fototerapia	Klasyczne leki ogólne	Leczenie biologiczne	
<b>Canadian Dermatology Association (CDA)</b>	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu łuszczycy plackowatej [86]	Leczenie miejscowe (jako leczenie uzupełniające do fototerapii lub leczenia ogólnego): <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy,</li> <li>• pochodne witaminy D3,</li> <li>• retinoidy (tazaroten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PUVA,</li> <li>• wąskopasmowe UVB,</li> <li>• skojarzone stosowanie retinoidów i PUVA(rePUVA).</li> </ul>	Klasyczne leki ogólne – w przypadku braku kontroli choroby poprzez zastosowanie leczenia z zastosowaniem fototerapii): <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A*,</li> <li>• metotreksat**,</li> <li>• acytretyna.</li> </ul>	Leki biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab,</li> <li>• etanercept,</li> <li>• infl ksymb.</li> </ul>	X

\*Zalecane w leczeniu krótkoterminowym. Długotrwałe leczenie zalecane u wybranych pacjentów.

\*\*Zalecane w długoterminowym leczeniu.

\*\*\*Autorzy wytycznych określili leczenie biologiczne jako II linię leczenia z uzupełnieniem: Jeśli fototerapia i klasyczne leki ogólne są niewystarczające do odpowiedzi na leczenie lub jeśli są przeciwwskazane lub źle tolerowane. Wszystkie analizowane wytyczne opublikowano przed datą rejestracji interwencji (iksekizumab), co jest prawdopodobną przyczyną braku tego leku w treści wytycznych praktyki klinicznej. Wyjątkiem jest draftowa, pozytywna rekomendacja NICE będąca obecnie w toku konsultacji. [104]

## 4. STATUS REJESTRACYJNY POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

Obecnie w Unii Europejskiej, a tym samym na rynku polskim dopuszczono do stosowania 6 leków biologicznych wskazanych w leczeniu ogólnym dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:

- iksekizumab (IXE, produkt leczniczy Taltz),
- infliksymab (INF, produkt leczniczy Inflectra, Remicade, Remsima, Flixabi),
- adalimumab (ADA, produkt leczniczy Humira),
- etanercept (ETA, produkt leczniczy Enbrel, Benepali),
- ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara),
- sekukinumab (SEC, produkt leczniczy Cosentyx). [66–72, 83, 105–107]

Charakterystykę ww. leków przedstawiono w Tabeli 12.

**Tabela 12.**  
Leki biologiczne zarejestrowane w Polsce/Unii Europejskiej do stosowania w terapii łuszczycy plackowatej

Preparat	Charakterystyka	Produkt leczniczy	Kategoria dostępności	Wskazanie rejestracyjne	Referencje
<b>Iksekizumab</b>	inhibitor IL-17A, podanie podskórne	Taltz	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego;</li> </ul>	[107–109]
<b>Ustekinumab</b>	inhibitor IL-12 oraz IL-23, podanie podskórne	Stelara	Rp Rpz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycza plackowata - leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A),</li> <li>• łuszczycza plackowata u dzieci i młodzieży,</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (PsA),</li> <li>• choroba Crohna;</li> </ul>	[71, 108–110]
<b>Sekukinumab</b>	inhibitor IL-17A, podanie podskórne	Cosentyx	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego,</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów (PsA),</li> <li>• zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS);</li> </ul>	[83, 108, 109]
<b>Adalimumab</b>	inhibitor TNF $\alpha$ , podanie podskórne	Humira	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów,</li> <li>• młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,</li> <li>• osiowa spondyloartropatia,</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów,</li> <li>• łuszczycza (umiarkowana do ciężkiej przewlekła postać łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego),</li> </ul>	[67, 108–110]

Preparat	Charakterystyka	Produkt leczniczy	Kategoria dostępności	Wskazanie rejestracyjne	Referencje
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycy zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży,</li> <li>• ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (<i>Hidradenitis Suppurativa</i>, HS),</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna,</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży,</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> </ul>	
<b>Etanercept</b>	inhibitor TNF $\alpha$ , podanie podskórne	Enbrel Benepali	Rpz Rpz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów,</li> <li>• młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS),</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów,</li> <li>• osiowa spondyloartropatia,</li> <li>• zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK),</li> <li>• osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych,</li> <li>• łuszczycy zwykła (plackowata) – leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA),</li> <li>• łuszczycy zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży;</li> </ul>	[66, 72, 108–110]
<b>Infliksymab</b>	inhibitor TNF $\alpha$ , podanie dożylnie	Inflectra Remicade Remsima Flixabi	Rpz Rpz Rpz Rpz, Rp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów (RZS),</li> <li>• choroba Crohna u dorosłych i dzieci,</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych, dzieci i młodzieży,</li> <li>• zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów,</li> <li>• łuszczycy (umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA);</li> </ul>	[68–70, 106, 108–110]

Rp – leki wydawane z przepisu lekarza, Rpz –leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzonego stosowania;

## 5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku, w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10, L-40.0)” finansowane są następujące leki biologiczne:

- adalimumab (ADA), produkt leczniczy Humira, w dawce początkowej 80 mg a następnie po upływie tygodnia w dawce 40 mg co drugi tydzień
- etanercept (ETA), produkt leczniczy Enbrel, Benepali, w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu (w uzasadnionych przypadkach 50 mg dwa razy w tygodniu)
- ustekinumab (UST), produkt leczniczy Stelara, w dawce początkowej 45 mg, następna dawka po 4 tygodniach i kolejne co 12 tygodni
- infliksymab (INF), produkt leczniczy Remsima, w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0,2,6 i następnie co 8 tygodni. [65]

Każdy z leków jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta (poziom finansowania: bezpłatny). [65]

### Kryteria włączenia do programu lekowego

- Ciężka postać łuszczycy plackowatej (w przypadku INF ciężka lub umiarkowana):
  - PASI >18 dla terapii ADA, ETA lub UST oraz PASI > 10 w przypadku terapii INF,
  - DLQI (ewentualnie CDLQI) >10,
  - BSA >10.
- Wiek  $\geq 18$  lat (w przypadku ETA  $\geq 6$  lat),
- Brak odpowiedzi na leczenie, przeciwwskazania lub brak tolerancji co najmniej 2 innych metod leczenia ogólnego (w przypadku pacjentów od 6. do 18. roku życia – co najmniej 1 metody klasycznej terapii ogólnej):
  - metotreksat w dawce  $\geq 15$  mg/tydz. ( w przypadku pacjentów od 6 do 18. roku życia – w dawce od 15 mg/m<sup>2</sup>/tydz. do co najmniej 15 mg/tydz.), ocena po 3 mies.,
  - retinoidy w dawce  $\geq 0,5$  mg/kg mc./dobę, ocena po 2 mies.,
  - cyklosporyna w dawce 3-5 mg/kg mc./dobę, ocena po 3 mies.,
  - PUVA, ocena po 3 mies (nie dotyczy pacjentów poniżej 18. roku życia.),
 lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.
- Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni ETA lub INF w ramach hospitalizacji według JGP pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii biologicznej spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.

- W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:
  - 15 tyg. od podania ostatniej dawki UST albo
  - 5 mies. od podania ostatniej dawki ADA, albo
  - 6 mies. od podania ostatniej dawki ETA lub INF. [65]

### **Kryteria i warunki zmiany terapii**

- U pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:
  - wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub
  - wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub
  - stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.
- W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18.
- W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.

### **Kryteria zakończenia udziału w programie**

- Kryteria zakończenia udziału w programie to brak uzyskania przez pacjentów adekwatnej odpowiedzi na leczenie tzn. zmniejszenie PASI o 75% lub poprawa wskaźnika PASI o 50–75% wraz z jednoczesną poprawą jakości życia mierzoną w skali DLQI, ewentualnie CDLQI o min. 5 punktów.
- Udział w programie jest zakończony również w przypadku pacjentów, u których odnotowano utratę odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi tzn. PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz BSA>10 i DLQI (ew. CDLQI)>10.
- Kryterium wykluczenia z programu lekowego stanowi także wystąpienie działań niepożądanych wymienionych w programie lekowym.
- Terapię należy przerwać jeżeli pacjent nie uzyskał adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 28 tyg. terapii UST, 16 i 28 tyg. terapii ADA, 12 tyg. terapii ETA oraz 14 tyg. od podania pierwszej dawki INF. [65]

## Czas leczenia w programie

- Leczenie trwa do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu w oparciu o wymienione wyżej kryteria, jednak nie dłużej niż:
  - 24 tyg. w przypadku terapii ETA,
  - 48 tyg. w przypadku terapii ADA lub UST,
  - oraz 96 tyg. u chorych otrzymujących INF.
- W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej:
  - 24 tyg. w przypadku ETA,
  - 48 tyg. w przypadku ADA lub UST,
  - oraz 96 tyg. u chorych otrzymujących INF.
  - przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.
- Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:
  - po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo
  - po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu, albo
  - po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu, albo
  - po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu.
- Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. [65]

## Kryteria ponownego włączenia do programu

- Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki \*.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.
- Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:
  - wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo
  - z powodu planowanej przerwy w leczeniu.
- Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. [65]

## 6. REKOMENDACJE FINANSOWE AGENCJI HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i za granicą, dotyczące finansowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTMiT, NICE, SMC, PBAC, CADTH oraz HAS.

Do zakończenia prac nad analizą kliniczną dla IXE tylko dwie agencje HTA wydały opinię co do zasadności finansowania tego leku z budżetu państwa (CADTH, HAS). Obydwie agencje uznały refundowanie tego leku za zasadne w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, u osób z udokumentowanym brakiem odpowiedzi, przeciwwskazaniami lub nietolerancją przynajmniej dwóch metod terapii systemowej (oraz fototerapii). Agencja NICE planuje wydanie rekomendacji w kwietniu 2017 roku. W najnowszej opublikowanej wersji roboczej rekomendacji (opublikowanej w celu przeprowadzenia konsultacji) zawarto rekomendację pozytywną odnośnie do stosowania iksekizumabu w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy cechują się wartościami wskaźnika PASI  $\geq 10$  oraz wskaźnika DLQI  $> 10$  i nie odpowiedzieli na standardowe leczenie ogólne, np. na terapię cyklosporyną, metotreksatem i PUVA, lub nie mogli przyjąć tego leczenia ze względu na obecność przeciwwskazań lub nie tolerowali tego rodzaju terapii. [104]

Ponadto AOTMiT wydała rekomendacje dla pięciu preparatów (ADA, ETA, INF, UST oraz SEC) uznając za zasadne finansowanie w ramach programu lekowego, tj. w populacji PASI  $> 18$  preparaty: ADA, ETA INF oraz UST, oraz rekomendację negatywną dla stosowania INF oraz SEC w ramach proponowanego rozszerzonego programu lekowego tj. u pacjentów z PASI  $> 10$ . Poniżej przedstawiono zestawienie rodzaju rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA (Aneks, Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
IXE	BR	W toku [111]	BR	PR [112]	BR	PR [113]
SEC	NR [114]	PR [115]	PR [115]	PR [116]	PR [117]	PR [118]
ETA	PR [119, 120]	PR [121]	PR [122]	BR	PR [123]	PR [124]
INF	PR[120]/NR[125]	PR [98]	PR [126]	BR	PR [127]	PR [128]
UST	PR[120]	PR [129]	PR [130]	PR [131]	PR [132]	PR [133]
ADA	PR [120]	PR [97]	PR[134] / NR[135]	PR [136]	PR[137] /NR[138]	PR [139]

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji;

## 7. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Z danych NFZ, z zakresu lat 2013–2015, odnośnie do liczby pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” wynika, że obecnie w Polsce wzrasta liczba osób leczonych dostępnymi terapiami biologicznymi (Tabela 14). Liczba pacjentów leczonych biologicznie w ramach programu lekowego w 2013 roku wynosiła 178 osób, podczas gdy w 2015 roku liczba ta wynosiła już 451 osób, czyli ponad 2,5-krotnie więcej. [8, 140]

Aktualnie dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą plackowatą leczeni są najczęściej adalimumabem oraz ustekinumabem. Tendencja w stosowaniu tych dwóch leków na podstawie danych NFZ na przestrzeni lat 2013–2016 zmieniała się. Zauważa się zwiększenie częstości stosowania adalimumabu w stosunku do ustekinumabu, do porównywalnych odsetków leczonych biologicznie pacjentów. W 2013 roku 73% pacjentów leczonych biologicznie otrzymało ustekinumab, a 21% adalimumab. W 2014 roku 62% pacjentów leczonych biologicznie leczono ustekinumabem, a 38% leczono adalimumabem, natomiast w 2015 roku i w I półroczu 2016 roku 48% leczono ustekinumabem, a 51–52% leczono adalimumabem (Tabela 14). [8, 140, 141]

Pozostałe dwa leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego (infliksymab, etanercept) były stosowane niezmiernie rzadko (maksymalnie u 7% pacjentów leczonych biologicznie w ramach programu lekowego). [140]

Tabela 14.

Dane NFZ dot. liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

Substancja aktywna	Liczba pacjentów (%) <sup>a</sup>					
	2013 rok [8, 140]	2014 rok [8, 140]	2015 rok [8, 140]			2016 rok [141]
			Q1–Q2 2015	Q3–Q4 2015	Cały 2015 rok	Q1–Q2 2016
<b>Adalimumab</b>	38 (21%)	137 (38%)	156	185	229 (51%)	221 (52%)
<b>Ustekinumab</b>	136 (73%)	225 (62%)	181	180	217 (48%)	171 (40%)
<b>Infliksymab</b>	0 (0%)	1 (<1%)	bd	3	3 (1%)	29 (7%)
<b>Etanercept</b>	4 (2%)	2 (1%)	bd	2	2 (0%)	10 (2%)
<b>SUMA</b>	178	365	337	370	451	431

a) Odsetek pacjentów stosujących dany lek spośród pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach programu lekowego w danym roku.  
Q – kwartał



## 8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

### 8.1. Iksekizumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC13. [107]

#### Mechanizm działania

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (<3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. [107]

Iksekizumab moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez IL-17A. Na podstawie danych z badania fazy I, dotyczących biopsji skóry ze zmianami łuszczycowymi, wykazano związaną z dawką tendencję do zmniejszenia się grubości naskórka, liczby proliferujących keratynocytów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, a także zmniejszenie miejscowego stężenia markerów stanu zapalnego po 43 dniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. Bezpośrednim następstwem leczenia iksekizumabem jest zmniejszenie rumienia, zgrubienia i złuszczenia się skóry w miejscu zmian występujących w przebiegu łuszczycy plackowatej. [107]

#### Postać farmaceutyczna

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) występującym jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce (wstrzyknięcia). [107]

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony/ampułko-strzykawka zawiera 80 mg iksekizumabu w 1 ml. Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do barwy jasnożółtej. [107]

#### Wskazania do stosowania

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego. [107]

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### ***Dawkowanie***

Zalecaną dawką iksekizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej jest 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tyg. 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tyg. 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tyg. [107]

W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tyg. terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tyg.. [107]

### Szczególne grupy pacjentów:

#### *Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki iksekizumabu. Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥75 lat jest ograniczona. [107]

#### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem iksekizumabu w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki. [107]

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iksekizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne. [107]

Stosowanie iksekizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe. [107]

### ***Sposób podawania***

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. [107]

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. [107]

## Przeciwwskazania

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- znaczące klinicznie aktywne infekcje:
  - zakażenia: czynna gruźlica,
  - nadwrażliwość: występowanie ciężkich nadwrażliwości w postaci obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki oraz późnych (10–14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał,
  - szczepienia: szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. [107]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 15.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem iksekizumabu (produktu leczniczego Taltz) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej [107]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
infekcja górnych dróg oddechowych <sup>a</sup> , odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>b</sup>	zakażenia grzybicze, ból jamy ustnej i gardła, nudności,

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) Do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się nieżyt błony śluzowej nosa i gardła oraz infekcję górnych dróg oddechowych.

b) Odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała <60 kg niż u osób o masie ciała ≥60 kg (25% w porównaniu z 14% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2tyg. i 1x4tyg. uwzględnionych łącznie).

## Status rejestracyjny

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej w dniu 25 kwietnia 2016 roku. [107]

## Status refundacyjny w Polsce

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz) nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku. [65]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 16.

**Preparaty iksekizumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [107]**

Preparat	Wytwórca
Taltz	Eli Lilly S.A. Dunderrow Kinsale Co. Cork Irlandia

## 8.2. Ustekinumab

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05. [71]

### Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R $\beta$ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R $\beta$ 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4<sup>+</sup> T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna. [71]

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób. [71]

### Postać farmaceutyczna

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$  przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA. [71]

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Stelara 45 mg oraz 90 mg, roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu (Stelara 45 mg) oraz 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu (Stelara 90 mg). Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. [71]

- Stelara 45 mg oraz 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu (Stelara 45 mg) oraz 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu (Stelara 90 mg). Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. [71]

### **Wskazania do stosowania**

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu:

- łuszczycy plackowatej,
- łuszczycowego zapalenia stawów (PsA),
- choroby Crohna. [71]

#### *Łuszczycyca plackowata*

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A). [71]

#### *Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży*

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii. [71]

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)*

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) jest niewystarczająca. [71]

#### *Choroba Crohna*

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. [71]

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### ***Dawkowanie***

Zalecaną dawką początkową ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej jest dawka wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tyg., a potem co 12 tyg. [71]

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tyg. terapii. [71]

### ***Pacjenci z masą ciała >100 kg***

Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tyg., a potem co 12 tyg. Udowodniono, że u tych pacjentów, produkt podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa. [71]

### **Szczególne grupy pacjentów:**

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. [71]

#### ***Zaburzenia czynności nerek i wątroby***

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. [71]

### ***Sposób podawania***

Ustekinumab – produkt leczniczy Stelara 45 mg i 90 mg fiołki lub ampułkostrzykawki podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą. [71]

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. [71]

## Przeciwwskazania

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia:
  - zakażenia: aktywna postać gruźlicy,
  - reakcje nadwrażliwości: reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości,
  - szczepienia: żywymi szczepionkami wirusowymi lub bakteryjnymi (takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). [71]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 17.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej<sup>a</sup> [71]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
–	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zawroty głowy, bóle głowy, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, nudności, wymioty, świąd, ból pleców, ból mięśni, ból stawów, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) Dane na temat bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna.

## Status rejestracyjny

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) w dniu 16 stycznia 2009 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 19 września 2013 roku.[71]

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku, ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. [65]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 18.

**Preparaty ustekinumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105]**

Preparat	Wytwórca
Stelara	Janssen Biologics B.V.

## 8.3. Sekukinumab

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10. [83]

### Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). 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 łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. [83]

### Postać farmaceutyczna

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A. Sekukinumab należy do klasy IgG1/κ i jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO). [83]

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

Każda fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 150 mg sekukinumabu. Proszek jest białym, zbitym liofilizatem. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 150 mg sekukinumabu. [83]

- Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań):

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml. Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego. [83]

- Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml. Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz SensoReady) jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego. [83]



## **Wskazania do stosowania**

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) jest wskazany w leczeniu:

- łuszczycy plackowatej,
- łuszczycowego zapalenia stawów (PsA),
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS). [83]

### *Łuszczycyca plackowata*

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. [83]

### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Sekukinumab (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. [83]

### *Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. [83]

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### ***Dawkowanie***

Zalecaną dawką w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej jest 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. [83]

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tyg. 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. [83]

### Szczególne grupy pacjentów:

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)*

Brak konieczności dostosowania dawki. [83]

#### *Zaburzenia czynności nerek/zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem sekukinumabu (produktu leczniczego Cosentyx) w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. [83]

### **Sposób podawania**

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W miarę możliwości, do wstrzyknięcia leku nie należy wybierać miejsc z widocznymi zmianami łuszczycowymi. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu). [83]

### **Przeciwwskazania**

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- klinicznie istotne, czynne zakażenie:
  - zakażenia: czynna gruźlica,
  - reakcje nadwrażliwości: reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości,
  - szczepienia: szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. [83]

### **Zdarzenia niepożądane**

Tabela 19.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sekukinumabu (produktu leczniczego Cosentyx) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej<sup>a</sup> [83]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia górnych dróg oddechowych	opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa, biegunka

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) Dane na temat bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznie kontrolowanych placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowatej) lub 16 tygodni (PsA i AS). Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (AS) leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

### **Status rejestracyjny**

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) w dniu 15 stycznia 2015 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. [83]

## Status refundacyjny w Polsce

Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx) nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku. [65]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.  
Preparaty sekukinumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105]

Preparat	Wytwórca
Cosentyx	Novartis Pharma GmbH

## 8.4. Adalimumab

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Kod ATC: L04AB04. [67]

### 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). [67]

### Postać farmaceutyczna

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. [67]

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz 0,4 ml lub 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny. [67]

- Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka 0,4 ml lub 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny. [67]

- Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny. [67]

## Wskazania do stosowania

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych),
- osiowej spondyloartropatii,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS),
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- zapalenia błony naczyniowej oka. [67]

## Łuszczycyca

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. [67]

## Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Zalecana dawka adalimumabu (produktu leczniczego Humira) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. [67]

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tyg., jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie. Po upływie 16 tyg., u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do

40 mg co tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu częstości dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu leczniczego Humira raz w tygodniu. Jeśli zwiększając częstość dawkowania osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień. [67]

#### Szczególne grupy pacjentów:

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania. [67]

##### *Niewydolność nerek i (lub) wątroby*

Nie badano stosowania adalimumabu (produktu leczniczego Humira) w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. [67]

#### **Sposób podawania**

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie adalimumabem (produktem leczniczym Humira) powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. [67]

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. [67]

#### **Przeciwwskazania**

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (grzybicze zakażenia inwazyjne), szczepienie żywymi szczepionkami,
- umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA). [67]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 21.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu (produktu leczniczego Humira) [67]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia);	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów, rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa), hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność, parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka, zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak, astma, duszność, kaszel, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej), pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp) <sup>a</sup> , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie <sup>a</sup> , świąd, skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi), zaburzenia czynności nerek, krwimocz, bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka <sup>a</sup> , zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zaburzenia gojenia;

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) W tym dane z doniesień spontanicznych.

## Status rejestracyjny

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) w dniu 8 września 2003 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 8 września 2008 roku. [67]

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku, adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. [65]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.

**Preparaty adalimumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105]**

Preparat	Wytwórca
Humira	AbbVie Biotechnology GmbH

## 8.5. Etanercept

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01. [66, 72]

### 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 proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF. [66, 72]

### Postać farmaceutyczna

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). [66]

Etanercept (produkt leczniczy Enbrel, Benepali) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały, a rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

- Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały.

- Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka produktu zawiera 50 mg etanerceptu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały.

- Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka produktu zawiera 50 mg etanerceptu. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały, a rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

- Enbrel 25 mg i 50 mg, Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka produktu zawiera 25 mg lub 50 mg etanerceptu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty.

- Enbrel 50 mg, Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu w całej objętości 1 ml. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty. [66, 72]

## Wskazania do stosowania

Etanercept (produkt leczniczy Enbrel, Benepali) jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS),
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- osiowej spondyloartropatii,
- zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych,
- łuszczycy zwykłej (plackowatej),
- łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży. [66, 72]

### *Łuszczycyca zwykła (plackowata)*

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA). [66, 72]

## Dawkowanie i sposób podawania

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej to 25 mg dwa razy w tyg. lub dawka 50 mg raz w tyg. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tyg. przez okres do 12 tyg., a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tyg. lub 50 mg raz w tyg.. Leczenie etanerceptem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tyg. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tyg. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tyg., należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie etanerceptem, należy



zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tyg. lub dawkę 50 mg raz w tyg.. [66, 72]

#### Szczególne grupy pacjentów:

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki. [66, 72]

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat. [66, 72]

#### **Sposób podawania**

Etanercept (produkt leczniczy Enbrel, Benepali) podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. [66, 72]

#### **Przeciwwskazania**

Etanercept (produkt leczniczy Enbrel, Benepali) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy,
- czynne zakażenia, w tym zakażenia przewlekłe lub miejscowe. [66, 72]

#### **Zdarzenia niepożądane**

##### **Tabela 23.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etanerceptu (produktu leczniczego Enbrel, Benepali) [66, 72]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk);	reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, świąd, gorączka;

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

#### **Status rejestracyjny**

Etanercept (produkt leczniczy Enbrel) w dniu 3 lutego 2000 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 3 lutego 2010 roku. [66]

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku, etanercept (produkty lecznicze Enbrel oraz Benepali) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. [65]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.  
Preparaty etanerceptu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [72, 105]

Preparat	Wytwórca
Enbrel	Wyeth Pharmaceuticals
Benepali	Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

## 8.6. Infliksymab

### Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ), kod ATC: L04AB02. [69]

### Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  – ang. *tumour necrosis factor*) ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). [69]

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF $\alpha$  w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF $\alpha$ . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF $\alpha$ , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF $\alpha$ . [69]

### Postać farmaceutyczna

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade, Remsima, Inflectra, Flixabi) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu, będącego 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. Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki. [69]

## **Wskazania do stosowania**

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS),
- choroby Crohna u dorosłych,
- choroby Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży,
- zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy. [69]

### *Łuszczycyca*

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA. [69]

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej to 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tyg.. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tyg. (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. [69]

### **Sposób podawania**

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godz.. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godz. 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. [69]

#### *Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych*

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godz. wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godz.. [69]

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 mc. [69]

## Przeciwwskazania

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na infliksymab w wywiadzie, na inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku,
- gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (NYHA klasa III/IV). [69]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 25.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu (produktu leczniczego Remicade) [69]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból;	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędny kowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycza krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk;

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

## Status rejestracyjny

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) w dniu 13 sierpnia 1999 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 2 lipca 2009 roku. [69]

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku, infliksymab (produkt leczniczy Remsima) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. [65]

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

**Tabela 26.**  
Preparaty infliksymabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105, 106]

Preparat	Wytwórca
Inflectra	Hospira Enterprises B.V.
Remicade	Janssen Biologics B.V.
Remsima	Biotec Services International Ltd.
Flixabi	Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

## 9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 9.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, i którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

Populacja docelowa została zawężona w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym iksekizumabu przez dostosowanie jej do populacji, dla której wytyczne zalecają rozpoczęcie terapii za pomocą leków biologicznych, tj. z łuszczycą plackowatą o średnim lub dużym nasileniu, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania ww. terapii lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu ww. terapii uniemożliwiających ich kontynuację.

### 9.2. Interwencja

- Iksekizumab w zarejestrowanym dawkowaniu, tj. 160 mg podany we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

### 9.3. Komparatory

- Komparator główny:
  - ustekinumab w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,
- komparatory dodatkowe:
  - sekukinumab w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym,
  - adalimumab w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,
  - etanercept w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,
  - infliksymab w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym.

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące

cechy: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Wszystkie odnalezione zalecenia terapeutyczne wskazują, że leki biologiczne stanowią właściwą opcję terapeutyczną w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii z zastosowaniem klasycznych leków systemowych lub fototerapii. Zatem zarówno fototerapia (w tym PUVA) jak i leki klasyczne (np. retinoidy, cyklosporyna, metotreksat) nie są komparatorami dla iksekizumabu w analizowanej populacji.

Obecnie w Polsce zarejestrowane i refundowane są 4 leki biologiczne: adalimumab, etanercept i ustekinumab (populacja z ciężkim nasileniem łuszczycy, tj. PASI >18) oraz infliksymab (populacja z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10). Ponadto sekukinumab, lek biologiczny, inhibitor interleukiny 17A, był niedawno oceniany przez AOTMiT w populacji z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10.

W związku z powyższym za potencjalne komparatory dla iksekizumabu uznano refundowane w Polsce terapie biologiczne (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab), a także sekukinumab – terapię, która potencjalnie w niedalekiej przyszłości może być finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Aktualnie w Polsce w populacji z PASI >10 refundowany jest jedynie infliksymab, aczkolwiek jak wskazują dane NFZ jest on bardzo rzadko stosowany (jedynie 7% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku). Wydaje się, że ze względu na uciążliwą, dożylną formę podania – stosowanie infliksymabu ograniczone jest w praktyce do pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyty w ambulatorium. Dostępne dane uniemożliwiają ocenę rozpowszechnienia stosowania infliksymabu w zależności od wartości wskaźnika PASI, jednakże istnieje prawdopodobieństwo, że infliksymab jest najczęściej stosowany u chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby dla osiągnięcia szybkiego efektu działania, co jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi (agencja NICE wskazuje, aby w przypadku bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI>20, DLQI>18) zastosować infliksymab). Należy spodziewać się, że częstość stosowania infliksymabu nie będzie ulegać znacznym zmianom ze względu na swój specyficzny profil działania oraz sposób podawania. Z kolei dla chorych z PASI >18 aktualnie w Polsce refundowane są ustekinumab, adalimumab, etanercept oraz infliksymab. Spośród tych leków najczęściej stosowane są adalimumab (52% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku) oraz ustekinumab (40% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku). Pozostałe leki, tj. wspomniany powyżej infliksymab oraz etanercept są stosowane bardzo rzadko (odpowiednio 7% oraz 2% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku).

W oparciu o dane odnośnie do sposobu podania, mechanizmu działania, a także rozpowszechnienia w Polsce jako komparator główny dla iksekizumabu wskazano ustekinumab, inhibitor interleukiny-12 oraz interleukiny-23, podawany podskórnym, często stosowany w Polsce (Tabela 27). Jako

komparatory dodatkowe wskazano natomiast wszystkie pozostałe refundowane leki, charakteryzujące się wspólnym mechanizmem działania – grupa inhibitorów TNF $\alpha$ , w tym stosowane podskórnie adalimumab oraz etanercept, a także infliksymab, którego forma podania jest bardziej uciążliwa, tj. podanie dożylnie. Jako komparator dodatkowy wskazano także nier refundowany w Polsce sekukinumab, który jest lekiem o tym samym mechanizmie działania i sposobie podania co iksekizumab (inhibitory IL-17A podawane podskórnio).

Dodatkowo, aby przedstawić pełną ocenę skuteczności oraz profil bezpieczeństwa iksekizumabu przedstawione zostanie także jego porównanie względem placebo.

**Tabela 27.**  
Porównanie potencjalnych komparatorów odnośnie do ich metody podania, mechanizmu działania, rozpowszechnienia i refundacji w Polsce

Lek	Sposób podania		Mechanizm działania / inhibitor:			Aktualna praktyka w Polsce (Q1–Q2 2016)	Refundacja w Polsce
	Podskórnio	Dożylnie	TNF $\alpha$	IL-12 i IL-23	IL-17A		
UST	✓			✓		40%	TAK
SEC	✓				✓	ND	NIE <sup>a</sup>
ADA	✓		✓			52%	TAK
ETA	✓		✓			2%	TAK
INF		✓	✓			7%	TAK

IL – interleukina, TNF – inhibitory czynnika martwicy nowotworu; Q – kwartał  
a) Złożono wnioski o refundację w Polsce, rekomendacja AOTMiT negatywna. [114]

## 9.4. Punkty końcowe

- Poprawa odnośnie do nasilenia zmian łuszczycowych (PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100),
- jakość życia mierzona za pomocą skali DLQI,
- bezpieczeństwo terapii, w tym:
  - zdarzenia niepożądane ogółem,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,
  - przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych,
  - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – infekcje.

## 9.5. Metodyka badań

- Badania randomizowane oraz ich przedłużenia,
- przeglądy systematyczne dla interwencji,
- badania efektywności praktycznej.



## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), [REDAKTOR] do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Przeszukanie systematyczne zostanie zweryfikowane pod kątem poprawności metodycznej w oparciu o dostępne przeszukanie dla sekukinumabu [142], udostępnione przez AOTMiT w ramach procesu wydania rekomendacji HTA dla leku Cosentyx oraz przeszukanie własne dla iksekizumabu.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu w terapii łuszczycy zwykłej plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

Dostępne są 4 randomizowane badania kliniczne III fazy, w ramach których dokonano porównania bezpośredniego iksekizumabu z ustekinumabem (1 RCT), a także z etanerceptem (2 RCT). Dostępne są także wyniki 3 RCT, w ramach których porównano iksekizumab z placebo. [REDAKTOR]

### 10.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności iksekizumabu w porównaniu do komparatorów uwzględnionych w analizie klinicznej w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie w oparciu o model matematyczny uwzględniający dożywotni horyzont czasowy. Modelowanie matematyczne przeprowadzone zostanie w oparciu o model Markowa skonstruowany przez firmę Mapi na zlecenie Eli Lilly i dostosowany do zapisów polskiego programu lekowego dotyczącego leków biologicznych stosowanych w łuszczycy (z którym zbieżny jest projekt programu lekowego dla iksekizumabu). Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określona zostanie w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej. Koszty uwzględnione w analizie odpowiadać będą warunkom polskim. W wyniku analizy wyznaczone zostaną wartości lat życia skorygowanych jakością oraz kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej, jak również koszt uzyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego jakością przy pomocy iksekizumabu stosowanego zamiast komparatora.

### **10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Analiza wpływu na budżet płatnika przeprowadzona zostanie w dwuletnim horyzoncie czasowym, obejmującym czas trwania pierwszej decyzji refundacyjnej. W analizie określona zostanie liczebność populacji docelowej, a zatem liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Wydatki płatnika oszacowane zostaną przy uwzględnieniu aktualnej sytuacji na rynku leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy oraz przy założeniu, że iksekizumab będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej. Wynikiem analizy będą inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnica w wydatkach pomiędzy scenariuszem zakładającym finansowanie iksekizumabu a scenariuszem aktualnym.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. (2012) Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Postępy Dermatologii i Alergologii* XXIX(2):123–127.
2. L40 - Łuszczycza [psoriasis] «Klasyfikacja ICD-10 - Onkologia - online. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/icd10/index/4638,łuszczycza\\_\[psoriasis\]](http://onkologia-online.pl/icd10/index/4638,łuszczycza_[psoriasis]) (2.1.2017).
3. WHO. (2016) Global report on psoriasis. Dostęp: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf) (5.1.2017).
4. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2010) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 1(97):1–13.
5. Michalak I, Kaszuba A. Łuszczycza i choroby kręgu łuszczycy *Dermatologia. Poradnik Lekarza Praktyka* 2012.
6. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2012) Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 2(99):83–96.
7. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2014) Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 6(101):455–472.
8. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/068/AWA/068\\_AW\\_OT\\_4351\\_7\\_Cosentyx\\_łuszczyc\\_a\\_AWA\\_2016.04.15.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AWA/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_łuszczyc_a_AWA_2016.04.15.pdf) (24.1.2017).
9. Magdalena Łuczowska, Ryszard Żaba. Łuszczycza. Dostęp: <http://www.termedia.pl/Luszczycza,8,3812,1,0.html> (20.2.2017).
10. Kaszuba A. (2009) Stanowisko Krajowego Zespołu Ekspertów do spraw Dermatologii. Lipiec 2009. Dostęp: <http://łuszczycza.org.pl/@pliki/stanowisko.pdf> (13.1.2017).
11. Kaszuba A. (2009) Wspólna konferencja prasowa Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Dermatologii i Wenerologii, Krajowego Zespołu Ekspertów ds. Dermatologii oraz Pacjentów z Łuszczycą z okazji Światowego Dnia Chorych na Łuszczycę. Dostęp: [http://stowarzyszenie.łuszczycza.org.pl/files/20091026\\_konf\\_wawa/03plik\\_prasa.pdf](http://stowarzyszenie.łuszczycza.org.pl/files/20091026_konf_wawa/03plik_prasa.pdf) (13.1.2017).
12. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. (2010) Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* (90):147–151.
13. Seminars NM, Abuabara K, Shin DB, Langan SM, Kimmell SE, Margolis D, Troxel AB, Gelfand JM. (2011) Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 164(3):602–609.
14. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, Van De Kerkhof P c. m., Chimenti S, Lotti T, Schäfer G, EUOPSO patient survey. (2006) European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *British Journal of Dermatology* 155(4):729–736.
15. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, Paul CF, Puig L, Reich K, Kerkhof PCM van de. (2014) Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5):871–881.e30.
16. Palotai T, Szepietowski JC, Pec J, Arenberger P, Giurcaneanu C, Gyulai R, Miljkovic J, Pärna E, Mikazans I, Grusauskas N, Hodik M. (2010) A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in central and eastern Europe. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC, Acta dermatovenerologica Croatica : ADC / Hrvatsko dermatolosko drustvo, Acta dermatovenerologica Croatica : ADC / Hrvatsko dermatolosko drustvo.* 18(3):151–162.
17. Paluchowska E, Owczarek W, Jahnz-Różyk K. (2011) Leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce. *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie* 11(1):69–78.
18. Programy lekowe | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (16.1.2017).

19. Feldman S, Krueger G. (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii65-ii68.
20. Owczarczyk-Saczonek A. (2014) Łuszczycza jako choroba autoimmunologiczna. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 4(101):278–287.
21. Chiricozzi A. (2014) Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 105(Suppl 1):9–20.
22. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. (2012) Psoriasis: Rationale for Targeting Interleukin-17. *The British Journal of Dermatology* 4(167):717–724.
23. Adami S, Cavani A, Rossi F, Girolomoni G. (2014) The Role of Interleukin-17A in Psoriatic Disease. *BioDrugs* 28(6):487–497.
24. Petronic-Rosic V, Basko-Plluska J. (2012) Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis.
25. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. (2012) Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66(3):369–375.
26. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, Herdman M, Firth P, Hotchkiss K. (2006) A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *British Journal of Dermatology* 155(4):707–713.
27. Langley RG, Ellis CN. (2004) Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 51(4):563–9.
28. Ab G, U C, Dg B, M P, Lt D. (2003) The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol* 2(3):260–266.
29. PASI score | DermNet New Zealand. Dostęp: <http://www.dermnetnz.org/topics/pasi-score/> (8.3.2017).
30. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. (2013) Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 68(4):654–662.
31. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. (2013) Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Heart Association* 2(2):e000062.
32. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. (2007) The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 143(12):1493–1499.
33. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM. (2011) Attributable Risk Estimate of Severe Psoriasis on Major Cardiovascular Events. *Am J Med* 124(8):775.e1-775.e6.
34. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. (2013) Incidence of Cardiovascular Disease in Individuals with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 133(10):2340–2346.
35. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. (2010) The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 146(8):891–895.
36. Schmitt JM, Ford DE. (2007) Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology (Basel)* 215(1):17–27.
37. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer Jr AB, Reboussin DM. (1999) Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 41(3):401–407.
38. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, Stern RS, Feldman SR, Rolstad T. (2005) Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 53(4):573.
39. Kromer C, Schaarschmidt M-L, Schmieder A, Herr R, Goerd S, Peitsch WK. (2015) Patient Preferences for Treatment of Psoriasis with Biologicals: A Discrete Choice Experiment. *PLoS One* 10(6):.
40. (2013) Improvement in patient reported symptoms and health related quality of life associated with achieving Psoriasis Area and Severity Index 100. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68(4):AB202.
41. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. (2014) Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(3):333–337.
42. Reich A, Hrehorów E, Szepietowski JC. (2010) Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm. Venereol.* 90(3):257–263.
43. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. (2012) Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003–2011. *PLOS ONE* 7(12):e52935.

44. Chan B, Hales B, Shear N, Ho V, Lynde C, Poulin Y, Mittmann N. (2009) Work-related lost productivity and its economic impact on Canadian patients with moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg* 13(4):192–197.
45. Baker CS, Foley PA, Braue A. (2013) Psoriasis uncovered—measuring burden of disease impact in a survey of Australians with psoriasis. *Australas. J. Dermatol.* 54 Suppl 1:1–6.
46. Feldman S, Malakouti M, Koo J. Social impact of the burden of psoriasis: Effects on patients and practice. *ResearchGate*.
47. Meyer N, Paul C, Feneron D, Bardoulat I, Thiriet C, Camara C, Sid-Mohand D, Le Pen C, Ortonne JP. (2010) Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(9):1075–1082.
48. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, De Silvestri A, Borroni G. (2012) Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(11):1354–1359.
49. Canpolat F, Cemil BC, Eskioglu F, Akis HK. (2008) Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *Eur J Dermatol* 18(2):169–171.
50. Zampieron A, Buja A, Fusco M, Linder D, Bortune M, Piaserico S, Baldo V. (2015) Quality of life in patients with scalp psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 150(3):309–316.
51. J YP, J HR, Y BC, J IY. (2004) Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol* 50(4):582–584.
52. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. (2014) Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(12):1690–1695.
53. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticelio OA. (2014) Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol* 89(2):312–317.
54. Okun M. (2014) Nail psoriasis significantly impairs health-related quality of life among patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5):AB177.
55. Radtke MA, Langenbruch AK, Schäfer I, Herberger K, Reich K, Augustin M. (2010) Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient Relat Outcome Meas* 2:1–6.
56. Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. (2011) Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat* 22(6):337–347.
57. Crowley J. (2010) Scalp psoriasis: an overview of the disease and available therapies. *J Drugs Dermatol* 9(8):912–918.
58. Feldman SR, Burudpakdee C, Gala S, Nanavaty M, Mallya UG. (2014) The economic burden of psoriasis: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14(5):685–705.
59. Mustonen A, Mattila K, Leino M, Koulu L, Tuominen R. (2014) Psoriasis Causes Significant Economic Burden to Patients. *Dermatol Ther (Heidelb)* 4(1):115–124.
60. Obradors M, Figueras M, Paz S, Comellas M, Lizán L. (2014) Costs of Psoriasis in Europe. A Systematic Review of the Literature. *Value in Health* 17(7):A606.
61. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. (2008) Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel)* 216(4):366–372.
62. Ekelund M, Mallbris L, Qvitzau S, Stenberg B. (2013) A higher score on the dermatology life quality index, being on systemic treatment and having a diagnosis of psoriatic arthritis is associated with increased costs in patients with plaque psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 93(6):684–688.
63. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. (2013) Lifting the Silver Flakes: The Pathogenesis and Management of Chronic Plaque Psoriasis. *BioMed Research International* 2013:e168321.
64. Romańska-Gocka K. (2009) Farmakoterapia łuszczycy. *Farmacja Polska* 65(9):647–654.
65. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17) [załącznik]. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/02/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (18.1.2017).
66. ChPL Enbrel (etanercept). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (20.1.2017).
67. ChPL Humira (adalimumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (20.1.2017).
68. ChPL Inflectra (infliksymab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf) (20.1.2017).
69. ChPL Remicade (infliksymab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf) (20.1.2017).

70. ChPL Remsima (infliksymb). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf) (20.1.2017).
71. ChPL Stelara (ustekinumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf) (20.1.2017).
72. ChPL Benepali (etanercept). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004007/WC500200378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf) (20.1.2017).
73. van de Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Langley RG, Paul CF, Puig L, Lebwohl MG. (2015) Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(10):2002–2010.
74. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB, PHOENIX 1 study investigators. (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 371(9625):1665–1674.
75. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu M-C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators. (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 371(9625):1675–1684.
76. Strober B, Langley RG, Blicharski T, Paul C, Lacour J-P, Tying S, Kircik L, Chimenti S, Duffin KC, Bagel J, Koo J, Aras G, Shi Y, Erondu N, Kotzin B, i in. (2015) AMAGINE-3: A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Patients. AADAM 2015 March 20-24 San Francisco DC Dostęp: <https://www.aad.org/eposters/Submissions/getFile.aspx?id=1146&type=sub> (17.2.2017).
77. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PCM, Melvin L, Etanercept Psoriasis Study Group. (2005) A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br. J. Dermatol.* 152(6):1304–1312.
78. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. (2003) Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 349(21):2014–2022.
79. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, Camez A, CHAMPION Study Investigators. (2008) Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.* 158(3):558–566.
80. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. (2008) Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58(1):106–115.
81. Schaarschmidt M-L, Schmieder A, Umar N, Terris D, Goebeler M, Goerdts S, Peitsch WK. (2011) Patient preferences for psoriasis treatments: process characteristics can outweigh outcome attributes. *Arch Dermatol* 147(11):1285–1294.
82. Duffin KC, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, Shin DB, Van Voorhees AS, Gelfand JM. (2014) Patient Satisfaction with Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Clinical Practice. *Br J Dermatol* 170(3):672–680.
83. ChPL Cosentyx (sekukinumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf) (20.1.2017).
84. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, i in. (2011) Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 303(1):1–10.
85. Mrowietz U. (2012) Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26:12–20.
86. CDA. (2009) Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. Dostęp: <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf>.
87. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, Spelman L, Toth D, Kerdel F, Armstrong AW, Stingl G, Kimball AB, Bachelez H, Wu JJ, i in. (2015) Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 373(14):1318–1328.
88. EMA. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf) (20.1.2017).
89. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: [https://firstclinical.com/journal/2012/1207\\_Adverse.pdf](https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf) (25.1.2017).
90. Mease PJ, Heijde D van der, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lin C-Y, Braun DK, Lee CH, Gladman DD, Group on behalf of the S-PS, Barkham N, Bessette L, Alonso RB, Box EJ, i in. (2016) Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with

- active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2016;209709.
91. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Dostęp: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (20.1.2017).
  92. Yasinskaya Y. (2012) FDA's Clinical Investigator Course - Safety assessment in Clinical Trials and Beyond. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Training/ClinicalInvestigatorTrainingCourse/UCM337224.pdf> (25.1.2017).
  93. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, Shen Y-K, Szapary P, Randazzo B, Reich K. (2015) A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 373(2):136–144.
  94. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, i in. (2015) European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(12):2277–2294.
  95. NICE. (2012) Psoriasis: assessment and management (CG153). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
  96. NICE. (2006) Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (TA 103). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/resources/etanercept-and-efalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598010732997>.
  97. NICE. (2008) Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (TA146). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/resources/adalimumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598257636549>.
  98. NICE. (2008) Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134/resources/infliximab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598193811141>.
  99. NICE. (2009) Ustekinumab for the treatment of adults for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA 180). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-82598489423557>.
  100. NICE. (2015) Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis psoriasis (TA350). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>.
  101. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, i in. (2012) S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 10:S1-s95.
  102. SIGN. (2010) Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Dostęp: <http://sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf>.
  103. AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3.
  104. NICE. Appraisal consultation document. Iksekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issue date: November 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10063/documents/appraisal-consultation-document>.
  105. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/legalact/getActPdf/2016/0/39> (18.1.2017).
  106. ChPL Flixabi (infliksymb). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004020/WC500208356.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004020/WC500208356.pdf) (20.1.2017).
  107. ChPL Taltz (iksekizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003943/WC500205804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf) (20.1.2017).
  108. URPL- Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/> (24.1.2017).
  109. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktów leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności (Dz.U. 2008 nr 206 poz. 1292). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=5796FC07FC025CF377BDF5ACC57DBD6D?id=WDU20082061292&type=2> (24.1.2017).
  110. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf).

111. Psoriasis (plaque, moderate, severe) - ixekizumab [ID904] | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10063> (12.1.2017).
112. Ixekizumab | CADTH.ca. CADTH Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0481\\_complete\\_Taltz-oct-27-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0481_complete_Taltz-oct-27-16.pdf) (12.1.2017).
113. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Ixekizumab. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2678849/en/taltz-05102016-avis-ct15479](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2678849/en/taltz-05102016-avis-ct15479).
114. Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 am-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/068/REK/RP\\_Cosentyx\\_27\\_2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/REK/RP_Cosentyx_27_2015.pdf) (12.1.2017).
115. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis | 1-Guidance | Guidance and guidelines | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/chapter/1-Guidance> (12.1.2017).
116. Secukinumab | CADTH.ca. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407\\_Cosentyx\\_Oct-30-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407_Cosentyx_Oct-30-15.pdf) (12.1.2017).
117. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Secukinumab. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/secukinumab-psd-march-2015.pdf>.
118. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Cosentyx. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2660796/en/cosentyx-summary-ct14295](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2660796/en/cosentyx-summary-ct14295).
119. Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanercpetem.
120. 2011) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/211 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi jako świadczenia gwarantowanego. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy\\_plackowata/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_92\\_2011\\_luszczycy\\_plackowata.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy_plackowata/Stanowisko_RK_AOTM_92_2011_luszczycy_plackowata.pdf).
121. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103> (12.1.2017).
122. Scottish Medicines Consortium etanercept (Enbrel) (Chronic Severe Psoriasis). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/781\\_12\\_etanercept\\_Enbrel\\_Chronic\\_Severe\\_Psoriasis\\_ABBREVIATED/etanercept\\_Enbrel\\_Chronic\\_Severe\\_Psoriasis\\_ABBREVIATED](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/781_12_etanercept_Enbrel_Chronic_Severe_Psoriasis_ABBREVIATED/etanercept_Enbrel_Chronic_Severe_Psoriasis_ABBREVIATED) (12.1.2017).
123. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Enbrel. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/etanercept.pdf>.
124. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Enbrel. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/enbrel\\_ct\\_5041.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/enbrel_ct_5041.pdf).
125. Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remisma (infliksimab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/009/REK/RP\\_18\\_2015\\_Remsima.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/REK/RP_18_2015_Remsima.pdf).
126. Scottish Medicines Consortium infliximab (Remicade) 318/06. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/infliximab\\_100\\_mg\\_powder\\_for\\_intravenous\\_infusion\\_Remicade\\_/infliximab\\_Remicade\\_\\_318\\_06](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/infliximab_100_mg_powder_for_intravenous_infusion_Remicade_/infliximab_Remicade__318_06) (12.1.2017).
127. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Remicade. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/infliximab.pdf>.
128. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Remicade. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_2574\\_remicade\\_ang.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2574_remicade_ang.pdf).
129. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180> (12.1.2017).
130. Scottish Medicines Consortium ustekinumab (Stelara). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/572\\_09\\_ustekinumab\\_\\_Stelara\\_/ustekinumab\\_\\_Stelara\\_](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/572_09_ustekinumab__Stelara_/ustekinumab__Stelara_) (12.1.2017).
131. (2009) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Stelara. CADTH Dostęp: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Stelara\\_June-17-2009.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stelara_June-17-2009.pdf).
132. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Stelara. PBAC Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Ustekinumab\\_112009.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Ustekinumab_112009.pdf).
133. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Stelara. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/stelara\\_ct\\_8633.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/stelara_ct_8633.pdf).



134. (2008) Scottish Medicines Consortium adalimumab (Humira). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/468\\_08\\_adalimumab\\_Humira\\_/adalimumab\\_Humira\\_](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/468_08_adalimumab_Humira_/adalimumab_Humira_) (12.1.2017).
135. Scottish Medicines Consortium adalimumab (Humira). SMC Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1173\\_16\\_adalimumab\\_Humira/adalimumab\\_Humira](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1173_16_adalimumab_Humira/adalimumab_Humira) (12.1.2017).
136. Adalimumab | CADTH.ca. CADTH Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Humira-Psoriasis\\_October\\_2008.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf) (12.1.2017).
137. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Humira. PBAC Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/positive\\_recommendations.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/positive_recommendations.pdf).
138. (2013) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Humira. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/adalimumab-psd-03-2013.pdf>.
139. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Humira. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira\\_ct\\_7304.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf).
140. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/009/AWA/009\\_AWA\\_OT-4351-4\\_REMSIMA\\_luszczycy\\_plackowata\\_2015.03.13.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycy_plackowata_2015.03.13.pdf) (24.1.2017).
141. UCHWAŁA Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. Załącznik: IV.3.2\_szpitalne\_programy\_lekowe\_jednostki\_rozliczeniowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html>.
142. Cosentyx w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Aneks do analizy klinicznej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/068/AW/068\\_AW\\_OT\\_4351\\_7\\_Cosentyx\\_luszczycy\\_ANEKS\\_2016.04.15.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AW/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_luszczycy_ANEKS_2016.04.15.pdf).
143. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Humira. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira\\_ct\\_7304.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf).
144. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Stelara. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/stelara\\_ct\\_8633.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/stelara_ct_8633.pdf).

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Chorobowość łuszczycy w populacji rasy kaukaskiej [3, 4, 6, 7].....	11
Tabela 2.	Wskaźniki epidemiologiczne występowania łuszczycy.....	13
Tabela 3.	PASI – <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> [4, 6].....	17
Tabela 4.	Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA – Body Surface Area) [4, 6].....	18
Tabela 5.	Polska wersja <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [4, 6].....	18
Tabela 6.	Ogólna charakterystyka skali/wskaźnika sPGA [19].....	19
Tabela 7.	7-stopniowa skala sPGA [25, 26, 28].....	19
Tabela 8.	Skorygowane względem wieku i płci ryzyko występowania depresji, lęku i prób samobójczych w zależności od nasilenia łuszczycy [35].....	21
Tabela 9.	Porównanie obciążenia chorobą u pacjentów z łuszczycą ze zmianami w obrębie twarzy oraz bez zmian twarzowych [51].....	26
Tabela 10.	Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy.....	35
Tabela 11.	Zalecenia postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.....	39
Tabela 12.	Leki biologiczne zarejestrowane w Polsce/Unii Europejskiej do stosowania w terapii łuszczycy plackowatej.....	42
Tabela 13.	Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA.....	47
Tabela 14.	Dane NFZ dot. liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.....	48
Tabela 15.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem iksekizumabu (produktu leczniczego Taltz) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej [107].....	51
Tabela 16.	Preparaty iksekizumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [107].....	51
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej <sup>a</sup> [71].....	55
Tabela 18.	Preparaty ustekinumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105].....	55
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sekukinumabu (produktu leczniczego Cosentyx) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej <sup>a</sup> [83].....	58
Tabela 20.	Preparaty sekukinumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105].....	59
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu (produktu leczniczego Humira) [67].....	62
Tabela 22.	Preparaty adalimumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105].....	62
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etanerceptu (produktu leczniczego Enbrel, Benepali) [66, 72].....	65
Tabela 24.	Preparaty etanerceptu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [72, 105].....	66
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu (produktu leczniczego Remicade) [69].....	68
Tabela 26.	Preparaty infliksymabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [105, 106].....	69
Tabela 27.	Porównanie potencjalnych komparatorów odnośnie do ich metody podania, mechanizmu działania, rozpowszechnienia i refundacji w Polsce.....	72
Tabela 28.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA.....	84

## 13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Kryteria klasyfikacji ciężkości łuszczycy plackowatej – zmiana definicji ekspertów PTD z 2014 w porównaniu z definicją z 2012 roku [6, 7].....	16
Rysunek 2. Opis skali PASI wraz z przykładowymi fotografiami obrazującymi stopień nasilenia choroby; Źródło grafiki: DermNet New Zealand, Dr Amanda Oakley, PASI score [29] .....	17
Rysunek 3. Ryzyko występowania chorób współtowarzyszących u pacjentów z łuszczycą [12].....	20
Rysunek 4. Wpływ łuszczycy na jakość życia w porównaniu do innych przewlekłych lub poważnych chorób [37] .....	22
Rysunek 5. Średnia zmiana wskaźnika DLQI w zależności od poprawy nasilenia objawów łuszczycy wyrażonych wskaźnikiem PASI [41].....	23
Rysunek 6. Najbardziej uciążliwe objawy łuszczycy według pacjentów [15] .....	23
Rysunek 7. Porównanie obciążenia chorobą u pacjentów z łuszczycą ze zmianami paznokciowymi oraz bez zmian paznokciowych [55].....	25
Rysunek 8. Liczba dni pracy opuszczonych z powodu oraz łuszczycy w zależności od nasilenia choroby. [61] .....	27
Rysunek 9. Odsetek pacjentów niezdolnych do wykonywania pracy z powodu łuszczycy [61].....	27
Rysunek 10. Redukcja objawów łuszczycy określona zmianą wskaźnika PASI [41] .....	33
Rysunek 11. Cele terapeutyczne łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [84, 85].....	34
Rysunek 12. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na łuszczycę z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego (opracowanie własne) .....	38

## 14. ANEKS

### 14.1. Szczegółowe rekomendacje agencji HTA

Tabela 28.  
Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA

Lek	Agencja	Rekomendacja (rok)	Wskazanie
IXE	CADTH	Pozytywna (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego,</li> <li>u osób z udokumentowanym brakiem odpowiedzi, przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii systemowej (MTX, cyklosporyna). [112]</li> </ul>
	HAS	Pozytywna (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego,</li> <li>u osób z udokumentowanym brakiem odpowiedzi, przeciwwskazaniami lub nietolerancją przynajmniej dwóch metod terapii systemowej oraz fototerapii. [113]</li> </ul>
SEC	AOTMIT	Negatywna (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak udowodnionych korzyści wynikających ze stosowania terapii SEC oraz brak efektywności kosztowej. [114]</li> </ul>
	NICE	Pozytywna (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba jest ciężka (PASI<math>\geq</math>10, DLQI<math>\geq</math>10)</li> <li>brak odpowiedzi na standardową terapię systemową, na przykład, cyklosporynę, metotreksat i PUVA lub zabiegi te są przeciwwskazane lub u pacjentów z nietolerancją [115]</li> </ul>
	SMC	Pozytywna (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycza w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, kandydaci do terapii systemowej</li> <li>po niepowodzeniu, z nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). [115]</li> </ul>
	CADTH	Pozytywna (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>umiarkowana lub ciężka łuszczycza u pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej lub fototerapii</li> <li>Przerwanie terapii pod warunkiem, że PASI 75 nie zostało osiągnięte po 12 tygodniach leczenia [116]</li> </ul>
	PBAC	Pozytywna (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ciężkim [117]</li> </ul>
	HAS	Pozytywna (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ciężkim, po niepowodzeniu lub braku tolerancji lub występowaniu przeciwwskazań dla przynajmniej dwóch metod terapeutycznych systemowych w tym MTX, acytryny, cyklosporyny lub fototerapii. [118]</li> </ul>
ADA	AOTM	Pozytywna (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>w ramach lekowego. [120]</li> </ul>
	NICE	Pozytywna (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI <math>\geq</math>10 oraz DLQI &gt;10),</li> <li>niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). [97]</li> </ul>
	SMC	Pozytywna (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI <math>\geq</math>10 oraz DLQI &gt;10),</li> <li>niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). [134]</li> </ul>
		Negatywna (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej. [135]</li> </ul>
CADTH	Pozytywna (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycza w stopniu ciężkim, ograniczająca aktywność,</li> <li>zmiany łuszczycowe zajmujące &gt;10% powierzchni ciała i/lub zajmujące znaczną część twarzy, stóp, dłoni lub genitaliów,</li> <li>po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat),</li> <li>po niepowodzeniu, nietolerancji lub w przypadku braku możliwości zastosowania fototerapii. [136]</li> </ul>	

Lek	Agencja	Rekomendacja (rok)	Wskazanie
	PBAC	Pozytywna (2009)	• u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ciężkim. [137]
		Negatywna (2013)	• Nie rekomenduje rozszerzenia finansowania z populacji pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim do chorych z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej. [138]
	HAS	Pozytywna (2010)	• u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do $\geq 2$ standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA) [143]
ETA	AOTM	Pozytywna (2011, 2013)	• w ramach programu lekowego [119, 120]
	NICE	Pozytywna (2008)	• łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI $\geq 10$ oraz DLQI $> 10$ ), • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). [121]
	SMC	Pozytywna (2012)	• łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI $\geq 10$ oraz DLQI $> 10$ ), • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). [122]
	PBAC	Pozytywna (2006)	• u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim w wieku $\geq 18$ lat. [123]
	HAS	Pozytywna (2010)	• u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim w wieku $\geq 18$ lat. [124]
	INF	AOTM	Pozytywna (2011)
Negatywna (2015)			• w ramach programu lekowego. [125]
NICE		Pozytywna (2008)	• łuszczycza w stopniu bardzo ciężkim (PASI $\geq 20$ oraz DLQI $> 18$ ), • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). [98]
SMC		Pozytywna (2007)	• u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA) [126]
PBAC		Pozytywna (2006)	• u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim. [127]
HAS		Pozytywna (2006)	• u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim. [128]
UST	AOTM	Pozytywna (2011)	• w ramach programu lekowego. [120]
	NICE	Pozytywna (2009)	• łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI $\geq 10$ oraz DLQI $> 10$ ), • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA) [129]
	SMC	Pozytywna (2009)	• łuszczycza w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA) [130]
	CADTH	Pozytywna (2009)	• łuszczycza w stopniu ciężkim, ograniczająca aktywność, • zmiany łuszczycowe zajmujące $> 10\%$ powierzchni ciała i/lub zajmujące znaczną część twarzy, stóp, dłoni lub genitaliów, • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat), • niepowodzenie, nietolerancja lub braku możliwości zastosowania fototerapii. [131]
	PBAC	Pozytywna (2009)	• łuszczycza w stopniu ciężkim [132]
	HAS	Pozytywna (2011)	• łuszczycza w stopniu ciężkim, • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat). [144]