



Skilarence[®] (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 15.10.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted]
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted]
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted]
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted] ⊕ [Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Almirall Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Definicja i klasyfikacja	13
3.2. Etiologia i patogenezę	14
3.3. Rozpoznawanie.....	14
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	17
3.5.1. Epidemiologia	17
3.5.2. Obciążenie chorobą	18
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	19
3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	21
3.6.2. Rekomendacje finansowe	48
3.7. Wybór i oszacowanie wielkości populacji docelowej.....	62
4. Interwencja – fumaran dimetylu	65
4.1. Estry kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy.....	67
5. Komparatory	68
5.1. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym	71

6. Efekty zdrowotne	79
7. Rodzaj i jakość dowodów	81
8. Kierunki analiz	82
8.1. Analiza kliniczna.....	82
8.2. Analiza ekonomiczna	85
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	86
9. Załączniki	88
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	88
10. Spis tabel	89
11. Bibliografia	90

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMA	ang. <i>American Medical Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Medyczne
anty-TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APR	apremilast
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologów
BB-UVB	ang. <i>broad band-UVB</i> – szerokok zakresowe UVB
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyA	cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Venerologii
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
ELMMB	ang. <i>East Lancashire Medicines Management Board</i>) – brytyjska jednostka medyczna zrzeszająca lekarzy i osoby decydujące o finansowaniu leczenia we wschodniej części hrabstwa Lancashire
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość
IgG4	immunoglobulina G4
IL	interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IKS	iksekizumab
LMMG	ang. <i>The Lancashire Medicines Management Group</i> – Grupa Zarządzania w Medycynie Lancashire
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
MED	ang. <i>minimal erythema dose</i> – minimalna dawka rumieniowa
MPD	ang. <i>minimal phototoxic dose</i> – minimalna dawka fototoksyczna
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network metaanalysis</i> – metaanaliza sieciowa
OD	ang. <i>once daily</i> – raz na dobę
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
SEK	sekukinumab
TID	łac. <i>ter in die</i> – trzy razy dziennie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Skilarence® (fumaran dimetylu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

Aktualne postępowanie medyczne

Terapię dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą w polskiej praktyce klinicznej rozpoczyna się od podania leków miejscowych. W przypadku niepowodzenia takiego

leczenia stosuje się leki układowe (systemowe): metotreksat (MET), retinoidy, cyklosporynę (CyA) lub fotochemioterapię (PUVA).

Chorzy, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 metody klasycznej terapii układowej takie jak MET, retinoidy, CyA lub PUVA (każda metoda stosowana w odpowiedniej dawce, przez określony czas), spełniający kryteria umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby, mogą zostać włączeni do Programu Lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0). Leczenie w tym Programie oparte jest na zastosowaniu jednego z 4 dostępnych leków biologicznych: INF (umiarkowany lub ciężki stopień nasilenia), ADA, ETA lub UST (ciężka postać choroby). Ponadto iksekizumab (IKS) otrzymał 16 listopada 2017r. pozytywną rekomendację finansową wydaną przez Prezesa AOTMiT, co oznacza, że w każdej chwili może zostać włączony do powyższego Programu lekowego.

Populacja

Populację docelową dla fumaranu dimetylu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Skilarence®*, wytycznych postępowania klinicznego oraz zapisów Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.



Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie lek Skilarence® (fumaran dimetylu) stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Terapię rozpoczyna się od małej dawki zwiększanej stopniowo zgodnie ze schematem przedstawionym w ChPL Skilarence®. Maksymalna całkowita dawka dobową leku wynosi 720 mg. Lek podawany jest w postaci tabletek doustnych.

Komparatory

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych, danych zawartych w ChPL Skilarence® oraz populacji docelowej dla leku Skilarence® określonej we wniosku refundacyjnym, komparatory w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stanowią leki biologiczne finansowane w ramach Programu Lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0), tj. INF (łuszczycza o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim), ADA, ETA lub UST (łuszczycza o nasileniu ciężkim). Ze względu na pozytywną rekomendację dla IKS wydaną przez Prezesa AOTMiT w listopadzie ubiegłego roku, w niniejszej analizie za komparator dla wnioskowanej technologii uznano również IKS.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do m.in. jakości życia, odpowiedzi na leczenie, oceny aktywności choroby oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na jakość życia związaną z chorobą) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji terapeutycznych. Istotne jest uwzględnienie przewlekłego charakteru analizowanej choroby, co determinuje potrzebę przedstawienia wyników zarówno w krótkim, jak i jak najdłuższym okresie obserwacji.

Rodzaj i jakość dowodów

Zostanie przeprowadzona seria przeglądów systematycznych mających na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa fumaranu dimetylu względem wybranych komparatorów, tj. leków biologicznych (INF, ADA, UST, ETA) finansowanych w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej oraz IKS, który uzyskał pozytywną, warunkową rekomendację finansową.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji nie przeprowadzono żadnego badania bezpośrednio oceniającego skuteczność i/lub bezpieczeństwo FDM względem co najmniej jednego z komparatorów. Przeprowadzono natomiast badanie randomizowane dotyczące porównania FDM względem PLC (*superiority*) oraz leku Fumaderm® (*non-inferiority*). Ze względu na fakt, iż prawdopodobnie nie są dostępne badania dotyczące porównania FDM względem komparatorów zdecydowano, iż do przeprowadzenia odpowiednich porównań niezbędne będzie wykorzystanie metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network metaanalysis*) jako najwłaściwszej w takich przypadkach metody porównań pośrednich. W analizie zostanie wykorzystana NMA dostarczona przez Zamawiającego. Konieczne będzie przeprowadzenie serii przeglądów systematycznych, mających na celu odnalezienie badań dotyczących porównania FDM i każdego z leków biologicznych względem komparatora, który będzie stanowił wspólną referencję.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Skilarence® (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej. W modelu ekonomicznym uwzględnione zostaną wszystkie istotne kategorie kosztowe. W analizie ekonomicznej obliczona zostanie cena progowa dla wnioskowanej technologii medycznej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Skilarence® (fumaran dimetylu) w populacji docelowej. W tym celu oszacowana

zostanie liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku wnioskowanej technologii medycznej.

Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skilarence® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Skilarence® (fumaran dimetylu) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

Opracowanie dotyczy leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
-

- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycyca, ICD-10 ¹L40.0 (ang. *psoriasis*) to uwarunkowane genetycznie, przewlekłe, zapalno-proliferacyjne schorzenie skóry, które dotyka około 1-3% populacji [30, 37].

Należy do chorób niezakaźnych, a jej etiologia jest wieloczynnikowa – wpływ na jej wystąpienie i przebieg mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [32].

Klinicznie rozróżnia się kilka typów łuszczycy:

- ⊗ **łuszczycyca zwyczajna (plackowata)** – najczęściej występujący typ łuszczycy, który dotyka około 80-90% chorych. Przejawia się dobrze określonymi rumieniowatymi łuskami o rozmiarze od jednego do kilku centymetrów. Zazwyczaj obserwuje się od kilku łusek do licznych zmian pokrywających prawie całą powierzchnię ciała. Większość płatów jest nieregularna, przybierają one kształt od okrągłego do owalnego. Bardzo często są zlokalizowane na skórze głowy, tułowiu, pośladkach czy kończynach, zwłaszcza na skórze kolan oraz łokci [35]. Wyróżnia się tutaj następujące postaci choroby:
 - ⊗ mało i średnio nasiloną;
 - ⊗ rozległą;
 - ⊗ erythrodermiczną [44].
- ⊗ **łuszczycyca krostkowa** – u wszystkich chorych na łuszczycę w warstwie rogowej mogą występować neutrofile. Kiedy zgromadzonych neutrofilii jest na tyle dużo, że są

¹ ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

klinicznie zauważalne, wtedy mówi się o łuszczycy krostkowej. Wyróżnia się postać uogólnioną lub lokalną [35].

- ⊕ **łuszczycy paznokci** – może występować we wszystkich typach łuszczycy. Łuszczycy paznokci dłoni występuje u około 50% chorych, natomiast łuszczycy paznokci stóp występuje u około 35% chorych. Charakteryzuje się występowaniem skaz punktowych (rozwarstwienie płytki paznokciowej, onycholizy czy hiperkeratozy podpaznokciowej [35].
- ⊕ **łuszczycy stawów.**

3.2. Etiologia i patogeneza

Łuszczycy jest chorobą skóry zależną od limfocytów T, spowodowaną przez czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Występowanie rodzinne tego schorzenia stwierdzono u około 30% osób. Odnotowano ponad 60 loci związanych z chorobą, z czego najistotniejszy jest wariant antygeny zgodności tkankowej HLA-Cw*0602 – ponad 60% chorych posiada jedną lub dwie kopie tego allelu, podczas gdy częstość występowania tego allelu w populacji ogólnej wynosi 10-15% [41, 44]. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają zaburzenia immunologiczne oraz czynniki środowiskowe, takie jak: niektóre leki, obrażenia skórne, infekcje (szczególnie paciorkowcowe) czy stres [35].

W odpowiedzi na antygen dochodzi do aktywacji limfocytów T, następuje inicjacja kaskady komórkowej, która skutkuje proliferacją i różnicowaniem skórnych limfocytów T, przyczyniających się do nadmiernego powstawania keratynocytów, a w konsekwencji płatów łuszczycowych. W kaskadzie komórkowej uwalnianych zostaje wiele cytokin prozapalnych, w tym czynnik martwicy nowotworowej postać α (ang. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- α). Stężenie TNF- α w surowicy i zmianach skórnych koreluje z intensywnością choroby i obniża się w wyniku skutecznej terapii [30].

3.3. Rozpoznawanie

Diagnoza łuszczycy przeprowadzana jest zazwyczaj na podstawie morfologii typowych zmian skórnych i ich umiejscowienia. Nie ma specjalistycznych testów krwi, ani procedur diagnostycznych. Niekiedy, aby wykluczyć inne schorzenia i potwierdzić diagnozę, potrzebne jest wykonanie biopsji lub histopatologiczna weryfikacja rozpoznania [46, 55]. U chorych na łuszczycę obserwuje się często rozwój łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), w związku z

czym zaleca się raz w roku poddać chorych ocenie pod kątem ewentualnego wystąpienia ŁZS [55].

Obecnie, zgodnie z Europejskim Konsensusem dotyczącym leczenia łuszczycy, do oceny stopnia nasilenia łuszczycy plackowatej stosuje się trzy następujące wskaźniki [55]:

- ⊕ **PASI** (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych [36]. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne. Dla każdej z tej części ciała oblicza się osobno trzy parametry: rumień, łuska oraz naciek uwzględniając stopień nasilenia (0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony) oraz odsetek zajętej powierzchni (0-100%). Powierzchnię określa się jako 0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – zajęcia < 10%, 2 – 10–30%, 3 – 30–50%, 4 – 50–70%, 5 – 70–90% i 6 – > 90%. Ostateczny wynik PASI może przyjąć wartości w przedziale 0-72, przy czym im wyższy wynik tym większy stopień nasilenia łuszczycy [37];
- ⊕ **BSA** (ang. *Body Surface Area*) – skala służąca do oceny powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi. W kwestionariuszu przyznaje się punkty w przypadku zajęcia przez zmiany łuszczycowe poszczególnych partii skóry. Chory może uzyskać od 0 do 100%, przy czym im wyższy wynik, tym większy stopień nasilenia choroby [55];
- ⊕ **DLQI** (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych. Służy do określenia stopnia, w jakim dolegliwości skórne wpływają na jakość życia. Polega na wypełnieniu przez chorego kwestionariusza, w którym odpowiada on na 10 pytań dotyczących np. wykonywania codziennych czynności życiowych lub kontaktów społecznych, przyznając punkty w skali 0-3. Wynik może mieścić się w przedziale 0-30. DLQI \geq 21 ocenia się jako bardzo mocno obniżona jakość życia. W przypadku, gdy chory nie może wypełnić kwestionariusza (np. z powodu choroby psychicznej), ocenę nasilenia opiera się jedynie na wskaźnikach PASI i BSA [55].

Ze względu na stopień nasilenia, wyróżnia się dwa rodzaje łuszczycy plackowatej: **łuszczycę o łagodnym nasileniu** oraz **łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**. W przypadku, gdy wskaźnik PASI i/lub BSA > 10, a także DLQI > 10, rozpoznaje się łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Łuszczycy o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową). W przypadku, gdy wskaźnik

PASI i/lub BSA > 10, natomiast DLQI ≤ 10, wtedy można uznać, że łuszczycą jest o łagodnym nasileniu. Przy wysokich wskaźnikach PASI i BSA, natomiast niskim DLQI można potraktować łuszczycę jako ciężką. Nie ma obecnie wyraźnego rozgraniczenia postaci umiarkowanej od ciężkiej, jednak niektórzy badacze uznają, że wskaźnik PASI wskazujący na łuszczycę o ciężkim nasileniu wynosi powyżej 20 [55].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U chorych na łuszczycę na skórze występują czerwone grudki pokryte srebrzystą łuską. Zmiany mogą pojawiać się na skórze w każdym miejscu, jednak najczęściej zlokalizowane są na wyprostowanej powierzchni łokci i kolan, okolicy krzyżowej oraz owłosionej skórze głowy, natomiast najrzadziej na twarzy. W wyniku postępu choroby grudki rozrastają się, a zmiany większe niż 1 cm nazywane są blaszkami [37].

Wyróżnia się kilka charakterystycznych objawów [37]:

- ⊕ **objaw świecy stearynowej** – po zdrapaniu łuski pojawia się świeżą powierzchnia;
- ⊕ **objaw Köbnera** – powstawanie wykwitów w miejscu urazu mechanicznego, blizn pourazowych czy pooperacyjnych;
- ⊕ **objaw Auspitz** – punkcikowate krwawienie w miejscu uszkodzenia naczyń krwionośnych pod ścięczalym naskórkiem [37, 37].

U chorych mogą również występować zmiany paznokciowe, rogowacenie dłoni oraz stóp. Zmiany na paznokciach mogą być typowe, np. punkcikowate zagłębienia na powierzchni płytki czy zmiany pod płytką – typu „plamy oleju”. Zdarza się jednak, że paznokciowe zmiany łuszczycowe przypominają grzybicę paznokci [37].

Łuszczycą jest chorobą o charakterze przewlekłym, z okresami remisji i nasilenia się zmian. Lokalizacja wykwitów na skórze, a także okresy i nasilenie nawrotów są kwestią indywidualną i trudną do przewidzenia. U niektórych chorych zmiany utrzymują się przez całe życie, u innych występują regularnie na wiosnę i jesienią, u innych z kolei występują kilka razy w roku lub raz na kilka lat [37].

Początkowo łuszczycą była uznawana za chorobę dotykającą jedynie skóry, jednak obserwuje się szereg schorzeń towarzyszących, takich jak:

- ⊗ **choroby autoimmunologiczne** – choroba Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Częstość występowania u chorych na łuszczycę jest wyższe o 3,8-7,5 razy niż w populacji ogólnej [35];
- ⊗ **choroby sercowo-naczyniowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się częstsze występowanie cukrzycy, otyłości czy nadciśnienia tętniczego, co zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo naczyniowych [35];
- ⊗ **zespół metaboliczny** – połączenie otyłości, zaburzonej regulacji glukozy, hiperglicydemia, obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości oraz nadciśnienie tętnicze. Badania pokazują, że występowanie zespołu metabolicznego u hospitalizowanych osób z łuszczycą jest znacznie częstsze niż osób nie cierpiących na łuszczycę [35];
- ⊗ **zaburzenia psychiczne** – łuszczycyca związana jest z brakiem pewności siebie, u chorych częściej występują zaburzenia nastroju, w tym depresja, na którą zachorowalność jest wyższa nawet o 60% niż w populacji ogólnej [35];
- ⊗ **choroby nowotworowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia chłoniaka [35].

3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

3.5.1. Epidemiologia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Nie zidentyfikowano wiarygodnych danych dotyczących chorobowości i zapadalności dla populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniających kryteria kwalifikacji do Programu lekowego. Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne pochodzące ze źródeł o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich odnalezionych, dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana, tj. chorych na łuszczycę plackowatą.

Łuszczycyca plackowata dotyka około 2% populacji na świecie, natomiast od 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych [36, 54]. Występuje z jednakową częstością u obu płci, częściej u rasy białej, natomiast najrzadziej przypadki choroby notuje się w krajach

azjatyckich i afrykańskich. W Polsce na łuszczycę choruje około 1 mln osób [36], przy czym odsetek chorych leczonych szacuje się na 0,34% populacji polskiej. Wyższe ryzyko wystąpienia łuszczycy dotyczy osób, u których w rodzinie odnotowano przypadki zachorowań na tę chorobę, u osób palących, spożywających alkohol, doświadczających stresu oraz po przebytych infekcjach bakteryjnych i wirusowych [28]. U dwóch trzecich chorych dolegliwość przyjmuje łagodną postać, co oznacza, że chorobą zajęte jest nie więcej niż 3% ciała. Postać ciężka może występować u ok. 8% chorych, u których zajmuje ponad 10% powierzchni ciała. U pozostałych osób rozwija się postać umiarkowana [40].

Według danych MZ z 2014 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosiła 64,5 tys. przypadków. Współczynnik rejestrowanej zapadalności na 100 tys. ludności wynosił 167,6, a współczynnik rejestrowanej chorobowości na 100 tys. ludności wynosił 1409,1 [33]. Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2014 wynosiła 542,1 tys. osób² [34].

Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: około 22. roku życia oraz mniejszy, po 50. roku życia, jednakże łuszczycą może rozpocząć się w każdym wieku, nawet u noworodków i osób po 90. roku życia [37].

Oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w rozdziale 3.7, w którym przedstawiono wybór populacji docelowej.

3.5.2. Obciążenie chorobą

Łuszczycą, będącą chorobą przewlekłą ma znacząco negatywny wpływ na chorych cierpiących na to schorzenie. Chorzy odczuwają bardzo często ból, swędzenie, pieczenie, a także krwawienie w miejscach chorobowo zmienionych. Badania sugerują, że jakość życia związana ze zdrowiem osób chorych na łuszczycę jest porównywalna do jakości życia osób cierpiących na depresję, nadciśnienie czy nawet niektóre choroby nowotworowe. Chorzy doświadczają takich trudności jak zaniżone poczucie własnej wartości, problemy z postrzeganiem siebie, poczucie wstydu i zażenowania w związku ze swoim wyglądem, a także poczucie bycia ocenianym przez środowisko. Badania wskazują, że u chorych na

² chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2014. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich chorych, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 roku

Łuszczycę występuje często depresja, ponadto chorzy mogą mieć problemy z nadmiernym spożywaniem alkoholu [42]. Obserwuje się również związek pomiędzy zwiększoną ilością spożywanego alkoholu a stopniem nasilenia łuszczycy. U chorych na łuszczycę obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania m.in. na choroby układu krążenia [40].

U chorych na łuszczycę plackowatą występują bardzo często choroby współtowarzyszące, zarówno dermatologiczne jak i niedermatologiczne, obejmujące m.in. zaburzenia wątroby, układu moczowo-płciowego, żołądkowo-jelitowego czy mięśniowo-szkieletowego [28].

Koszty bezpośrednio związane z łuszczycą (w Polsce) szacowane są na około 30 mln zł rocznie, z kolei koszty związane z usługami medycznymi dostarczanymi populacji chorych (np. wynikające z występujących powikłań) szacuje się na ok. 500 mln zł rocznie. Dodatkowe koszty związane są natomiast z absencją w pracy oraz prezenteizmem (nieefektywną obecnością w pracy) [40].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycy przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.6.1 i 3.6.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez krajowe i zagraniczne wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe.

Na podstawie analizy odnalezionych wytycznych klinicznych i rekomendacji dotyczących finansowania zidentyfikowano następujące grupy leków stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę:

- ⊕ **leki podawane miejscowo** – zaleca się je chorym na łuszczycę plackowatą o łagodnym nasileniu ($PASI \leq 10$ pkt i $BSA \leq 10\%$ oraz $DLQI \leq 10$ albo $PASI > 10$ pkt lub $BSA > 10$ oraz $DLQI \leq 10$). Należą do nich: analogi witaminy D₃, miejscowe GKS³, retinoidy, inhibitory kalcyneuryny. Leki miejscowe mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu ze sobą, bądź innymi lekami systemowymi. Leczenie łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinno opierać się na lekach systemowych, natomiast zaleca się równoczesne stosowanie leków miejscowych;

³ GKS – glikokortykosteroidy

- ⊗ **fototerapia** – zaleca się ją chorym na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub chorym, u których terapia miejscowa okazała się nieskuteczna lub istnieją do niej przeciwwskazania. Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu np. z retinoidami;
- ⊗ **leki systemowe** – zaleca się u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI > 10 pkt lub BSA > 10 oraz DLQI > 10 pkt) lub u chorych, u których terapia miejscowa okazała się nieskuteczna. Do leków systemowych zalicza się metotreksat, cyklosporynę oraz acytretynę. Fumaran dimetylu zaleca się u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię. Leczenie systemowe powinno być skojarzane z jednoczesnym podawaniem leków miejscowych. Do leczenia systemowego można zaliczyć również fotochemioterapię polegającą na zastosowaniu fototerapii z jednoczesnym podawaniem psoralenów.
- ⊗ **leki biologiczne**, dzielące się na trzy grupy: inhibitory TNF-alfa, inhibitory interleukiny IL-12 i IL-23 oraz inhibitory limfocytów T – do leczenia którymi kwalifikują się chorzy spełniający kryterium ciężkości choroby: PASI >10 i/ lub BSA >10% oraz DLQI >10.

Wskazane powyżej terapie przeanalizowano pod kątem rejestracji poszczególnych leków w analizowanym wskazaniu oraz sprawdzono w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 września 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.*, czy są one aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce [24].

Wykazano, że w ramach poszczególnych grup leków zalecanych do stosowania u chorych na łuszczycę, w Polsce aktualnie finansowane są:

- ⊗ **leki miejscowe**: dipropionian betametazonu (poziom odpłatności 50%), kalcypotriol i betametazon (poziom odpłatności 30%);
 - ⊗ **fototerapie**: psoralen podawany doustnie (lub miejscowo) (poziom odpłatności 30%);
 - ⊗ **leki systemowe**: acytretyna, metotreksat i cyklosporyna (opłata ryczałtowa);
 - ⊗ **leki biologiczne** adalimumab, etanercept, infliksymab oraz ustekinumab (refundowane w ramach Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* (ICD – 10 L 40.0)) (poziom odpłatności: bezpłatne).
- Dodatkowo wykazano, że iksekizumab uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej, w związku z czym można przyjąć, iż istnieje stosunkowo wysokie prawdopodobieństwo znalezienia się

również iksekizumabu wśród leków finansowanych w ramach wspomnianego powyżej Programu lekowego.

3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dodatkowo, w celu przedstawienia polskiej praktyki klinicznej leczenia łuszczycy, przedstawiono również wytyczne PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) dotyczące leczenia łuszczycy o nasileniu łagodnym. Nie przedstawiano takich dokumentów opublikowanych przez organizacje zagraniczne.

Opis przedstawiono wyłącznie na podstawie najnowszych dokumentów, tj. takich, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez 4 zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu łuszczycy.

Nie przedstawiono wytycznych GRAPPA (ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów) z 2015 roku, ponieważ ich autorzy wskazali, że nie są one odpowiednie dla populacji chorych, u których występuje tylko łuszczycy plackowata lub tylko młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
NICE	2017 [53]	Leczenie łuszczycy ⁵
BAD	2017 [49, 50]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	2017b [48]	Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej
EDF/EADV/IPC	2015 i 2017 [52, 51]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
AMA	2012 [47]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTD ⁶	2018 [54]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
PTD	2018 [55]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu łagodnym

Głównym celem leczenia łuszczycy plackowatej jest redukcja stopnia jej nasilenia wyrażana w skali PASI lub BSA, a także za pomocą skali oceniającej jakość życia chorych, tj. DLQI.

Odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, następujących grup leków lub fotochemioterapii:

- ⊕ **leków miejscowych** – jako terapię wspomagającą w skojarzeniu z innymi formami terapii. Preparatami miejscowymi należy leczyć chorych na łuszczycę o łagodnym nasileniu (PASI ≤ 10 pkt i BSA ≤ 10% oraz DLQI ≤ 10 lub PASI > 10 pkt lub BSA > 10% oraz DLQI ≤ 10). Rekomendowane jest stosowanie: emolientów, emolientów zawierających kwas salicylowy, miejscowych steroidów, preparatów z dziegciem,

⁴AAD, (ang. *American Academy of Dermatology*– Amerykańska Akademia Dermatologii); AMA (ang. *American Medical Assosiation* – Amerykańskie Stowarzyszenie Medyczne) BAD (ang. *British Association of Dermatologists* – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów), EDF (ang. *European Dermatology Forum*) – Europejskie Forum Dermatologiczne, EADV (ang. *European Academy of Dermatology and Venereology*) – Europejska Akademia Dermatologii i Venerologii), IPC (ang. *International Psoriasis Council*) – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy

⁵ Wytyczne z 2012 roku, aktualizowane w 2017 roku

⁶ Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

cygnoliny, pochodnych witaminy D (kalcytriol, kalcypotriol, takalcytol) oraz pochodnych witaminy A (tazaroten). Zaleca się stosowanie leków miejscowych u chorych na łuszczycę plackowatą kobiet w ciąży lub planujących ciążę w najbliższym czasie oraz chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV). Eksperti NICE zwracają uwagę, iż wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej spośród terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania oraz umiejscowienie oraz rozległość zmian wymagających leczenia (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015, PTD 2018, AMA 2012, NICE 2017);

- ⊕ **fotokemioterapii PUVA⁷** – z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów. Jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona u wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami systemowymi. Ocenia się, że zastosowanie fotokemioterapii umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u około 90% wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4–6 tygodniach leczenia. Fotokemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsoralenu lub 8-metoksypsoralenu, zalecana jest szczególnie u chorych będących nosicielami wirusa HIV. (PTD 2018 część II, EDF/EADV/IPC 2017)
- ⊕ **leków systemowych (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, fumaran dimetylu):**
 - ⊗ metotreksat – lek może być stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego u chorych na łuszczycę plackowatą. Charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż cyklosporyna, może być jednak przyjmowany przez dłuższy czas, nawet do kilkudziesięciu lat (AMA 2012);
 - ⊗ cyklosporyna A – rekomendowana do stosowania w krótkotrwałym leczeniu, do zapoczątkowania terapii, u chorych, którzy wymagają nagłej lub krótkoterminowej kontroli choroby (np. przy zaostrzeniu choroby) lub chorują na łuszczycę dłoni i stóp, lub rozważają poczęcie dziecka (dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet), a terapia systemowa jest nieunikniona; w

⁷ PUVA (ang. *psoralen ultra-violet A* – fotokemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów)

długoterminowym leczeniu tylko u wybranych chorych (NICE 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017);

- * acytretyna – jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Stanowi jedyny lek stosowany systemowo łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany w skojarzeniu z fotochemioterapią a ze względu na brak działania immunosupresyjnego acytretyna jest także jedynym przeciwłuszczycowym lekiem systemowym, który relatywnie bezpiecznie może być stosowany u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV⁸ (PTD 2018 część II);
- * fumaran dimetylu – rekomendowany u dorosłych chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy wcześniej wymienione opcje były przeciwwskazane lub nietolerowane (PTD 2018 - część II, NICE 2017);
- * **inhibitor fosfodiesterazy 4 (ang. phosphodiesterase type 4 inhibitor – PDE4) (apremilast)** – u chorych na łuszczycę plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej, u których leczenie innymi lekami systemowymi takimi jak cyklosporyna, metotreksat, acytretyna czy fotochemioterapią okazało się nieskuteczne (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2017, NICE 2017, PTD 2018 – część II);
- * **inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne)** – u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których leczenie lekami systemowymi okazało się nieskuteczne, bądź stwierdzono przeciwwskazania lub brak tolerancji. Do inhibitorów TNF-alfa zalicza się adalimumab (ADA), etanercept (ETA) oraz infliksymab (INF) (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II). Według wytycznych AMA 2012, ADA oraz ETA mogą być stosowane jako pierwszy wybór w leczeniu systemowym, natomiast INF po niepowodzeniu innego leczenia biologicznego (AMA 2012);
- * **inhibitory IL-12, IL-17 oraz IL-23 (leki biologiczne – iksekizumab⁹ (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO) oraz guselkumab (GUS))** – u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których

⁸ ang. *human immunodeficiency virus* – wirus niedoboru odporności

⁹ W europejskich wytycznych EDF/EADV/IPC nie wydano zaleceń do IKS, w dokumencie podkreślono jednak, zostanie on uwzględniony przy następnej aktualizacji wytycznych;

leczenie lekami systemowymi okazało się nieskuteczne, bądź stwierdzono przeciwwskazania lub brak tolerancji (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, NICE 2018, PTD 2018 część II). Według wytycznych AMA, UST może być stosowany jako pierwszy wybór w leczeniu systemowym (AMA 2012);

- ⊕ **inhibitory limfocytów T (leki biologiczne)** – alefacept u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej. (AMA 2012).

Wytyczne zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
Terapia miejscowa			
PTD 2018 (część I)	<p>Leki miejscowe znajdują zastosowanie przede wszystkim w leczeniu zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu. Preparatami miejscowymi należy leczyć chorych na <u>łuszczycę o łagodnym nasileniu</u> (PASI ≤ 10 pkt i BSA ≤ 10% oraz DLQI ≤ 10 lub PASI > 10 pkt lub BSA > 10% oraz DLQI ≤ 10), natomiast w przypadku <u>łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej</u> do leczenia miejscowego należy dołączyć fototerapię lub leczenie systemowe.</p> <p>Leki te powinny być także stosowane w przypadku resztkowych zmian łuszczycowych po leczeniu systemowym.</p> <p><u>W ramach terapii miejscowej łuszczycy plackowatej skóry nieowłosionej eksperci PTD rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pochodne witaminy D₃ (kalcipotriol, takalcytol) w monoterapii. W przypadku łącznego stosowania pochodnych witaminy D₃ i fototerapii najpierw należy wykonać zabieg naświetlania UV, gdyż promieniowanie to prowadzi do unieczynnienia D₃; ⊕ cygnolinę; ⊕ pochodne witaminy D₃ (kalcipotriol) w połączeniu z GKS (np. dipropionianem betametazonu) – uznawane za najbardziej skuteczne leczenie miejscowe; ⊕ leki keratolityczne (preparaty miejscowe zawierające mocznik, kwas salicylowy lub siarkę) – wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek, które utrudniają penetrację leków przeciwłuszczycowych w głąb zmian chorobowych, a tym samym mogą się przyczyniać do zmniejszenia skuteczności leczenia; ⊕ dziegcie, mogą być aplikowane na dużą powierzchnię skóry; ⊕ miejscowe GKS; ⊕ inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus) – w przypadku łuszczycy twarzy. <p>W trakcie miejscowej terapii łuszczycy pomocne może być także wspomagające stosowanie emolientów, które zmniejszają nasilenie złuszczenia, świąd oraz ogólnie przyczyniają się do lepszych wyników terapeutycznych.</p>	<p>Dipropionian betametazonu (Diprophos®) [5] jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów (w tym łuszczycy) reagujących na leczenie kortykosteroidami. Leczenie hormonalne kortykosteroidami jest uzupełnieniem terapii konwencjonalnej, jednak nie może jej zastępować.</p> <p>Tazaroten (Zorac®) [21] stosowany jest w miejscowym leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej</p>	<p>Dipropionian betametazonu poziom odpłatności: 50% natomiast kalcipotriol poziom odpłatności: 30%</p> <p>Tazaroten, takalcytol, pimekrolimus, takrolimus – brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy</p>

¹⁰ ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>U chorych zaleca się również stosowanie leków złożonych, preparaty takie są rzadziej stosowane, co wpływa na poprawę przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich.</p> <p><u>W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) w połączeniu z GKS (dipropionianem betametazonu) na podłożu żelowym; ⊕ GKS o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. <p>Zaleca się także, jako leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dziegieć w postaci szamponów (wspomagająco); ⊕ tazaroten w żelu; ⊕ spirytus cygnolinowy. <p><u>W przypadku łuszczycy twarzy, wedle rekomendacji PTD, należy leczyć za pomocą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus); ⊕ miejscowych GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe), w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem i lekiem przeciwgrzybiczym; <p>Jako leczenie alternatywne zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pochodne witaminy A (0,05% tazaroten); ⊕ pochodne witaminy D₃ (takalcytol, kalcypotriol) <p>W przypadku leczenia <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> wskazane jest podjęcie próby leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ leki keratolityczne (głównie na początku terapii); ⊕ za pomocą silnych GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi (w razie potrzeby w okluzji); ⊕ pochodnymi witaminy D₃ z silnymi GKS (w razie potrzeby w okluzji); ⊕ dziegieć w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi. <p>Podjęcie próby leczenia miejscowego wskazane jest również u chorych na <u>łuszczycę paznokci</u>, zwłaszcza przy zmianach paznokciowych o mniejszym nasileniu. Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ silnych GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi; ⊕ połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu. 	<p>(łuszczycy zwykłej), zajmującej nie więcej niż 10% powierzchni ciała.</p> <p>Takalcytol (Curatoderm[®]) [3] stosowany jest w terapii postaci lekkiej i umiarkowanie ciężkiej łuszczycy zwykłej plackowatej;</p> <p>Kalcypotriol (Daivobet[®] żel) [4] wskazany jest w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.</p> <p>Pimekrolimus (Elidel[®]) [22],</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
PTD 2018 (część II)	Wszyscy chorzy na łuszczycę leczeni ogólnie powinni jednocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej, powoduje zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego, a także ogranicza częstość występowania działań niepożądanych.	takrolimus (Protopic®) [14] - wskazane w leczeniu atopowego zapalenia skóry	
BAD 2017	Terapię miejscową u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej zaleca się w skojarzeniu z fototerapią, lekami systemowymi oraz biologicznymi. Wytrwałe leczenie terapią miejscową może być rozważone w przypadku niepowodzenia leczenia przy użyciu przynajmniej dwóch różnych leków biologicznych (Siła rekomendacji: słaba).		
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	Leki miejscowe zalecane są w leczeniu łuszczycy plackowatej: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u kobiet w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości jako leczenie I linii: emolienty oraz kortykosteroidy o sile niskiej do umiarkowanej i o krótkim działaniu (Siła rekomendacji: mocna); ⊗ u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej będący nosicielami wirusa HIV – zalecane jest leczenie miejscowe, skierowane na skórę w postaci terapii miejscowej (również w połączeniu z fototerapią, głównie wąskozakresowym UVB) (Siła rekomendacji: mocna); 		
NICE 2017	Terapia miejscowa powinna być zaproponowana chorym jako leczenie pierwszego wyboru. Zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kortykosteroidów; ⊗ witaminy D; ⊗ pochodnych witaminy D; ⊗ ditranolu i preparatów smołowych. Wybór preparatów spośród terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania, jak również umiejscowienie oraz rozległość zmian chorobowych. Eksperti NICE zwracają uwagę, iż ciągłe stosowanie silnych i bardzo silnych kortykosteroidów może wywołać: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieodwracalną atrofię skóry lub rozstępny; ⊗ przejście łuszczycy w formę niestabilną; ⊗ systemowe efekty uboczne, gdy stosowane są ciągle w przypadku rozległych zmian łuszczycowych, gdy dotyczą one >10% powierzchni ciała. Zalecana jest czterotygodniowa przerwa między kursami leczenia silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami. W tym okresie, celem kontroli choroby, należy wziąć pod uwagę niesteroidowe leczenie miejscowe np. witaminą D lub pochodnymi witaminy D lub preparatami ze smołą węglową. Bardzo silne kortykosteroidy, w każdej postaci		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	Łuszczycy, należy stosować nie dłużej niż 8 tygodni, a silne kortykosteroidy nie dłużej niż 4 tygodnie.		
BAD 2017	<p>Wedle opinii ekspertów BAD, terapia miejscowa jest głównie stosowaną formą leczenia łuszczycy. Rekomendowane jest stosowanie następujących leków miejscowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ emolienty – stosowane w celu nawilżenia skóry. Łagodzą one świąd i suchość, usuwają łuski, przynoszą ulgę popękanej skórze. Wspomagają one wchłanianie innych substancji stosowanych na powierzchni skóry, a zatem zaleca się używanie ich 30 minut przed kolejnym preparatem miejscowym. ⊕ emolienty zawierające kwas salicylowy – mogą zredukować rozległe zmiany łuszczycowe, jednak jednocześnie mogą działać drażniąco na otaczającą skórę; ⊕ miejscowe steroidy – stosowane na skórę objętą stanem zapalnym. Słabsze steroidy mogą być pomocne w krótkotrwałym leczeniu zmian na twarzy lub w fałdzie skórny, natomiast silne steroidy w leczeniu łuszczycy dłoni i stóp. Istnieje niebezpieczeństwo szybkiego nawrotu choroby po odstawieniu preparatów steroidowych (zwłaszcza tych o silnym działaniu), dlatego też ich stosowanie wymaga kontroli lekarza; ⊕ preparaty z dziegciem – kąpiele z preparatami dziegicia zalecane są w celu usunięcia łusek. Na rynku dostępne są one również w postaci kremów, maści oraz szamponów. Ze względu na to, że mogą brudzić odzież, nie są preferowane przez część chorych; ⊕ cygnolina – stosowana często jako terapia krótkotrwała u chorych na <u>przewlekłą postać łuszczycy</u> w obecności wykwalifikowanego personelu medycznego; ⊕ po pochodne witaminy D (kalcytriol, kalcypotriol oraz takalcytol) – skuteczne i bezpieczne, nie zalecane dla kobiet w ciąży ani karmiących piersią. Mogą być stosowane tak długo, jak to konieczne, jednak w przypadku skojarzenia ich ze steroidami powinny być używane przez krótki czas; ⊕ po pochodne witaminy A (tazaroten) – nie powinien być stosowany w obrębie skóry twarzy, fałdów skórnych oraz na dużych powierzchniach ciała, gdzie może działać drażniąco. Nie zalecany dla kobiet w ciąży i karmiących piersią. <p><u>Chorzy ze zmianami łuszczycowymi w obrębie kończyn lub tułowia</u> powinni być leczeni zazwyczaj wyżej wymienionymi preparatami, jednak niektóre partie ciała wymagają szczególnej terapii.</p> <p>U <u>chorych na łuszczycę owłosionej skóry głowy</u> zastosowanie maści i kremów może być utrudnione. Wymagają oni szczególnego leczenia, często z użyciem silnych steroidów w postaci płynnej oraz szamponów, sprejów i żeli.</p> <p><u>Chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> powinni być leczeni miejscowo w skojarzeniu z fototerapią lub terapią systemową.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
AMA 2012	Terapię miejscową zaleca się jako leczenie wspomagające u chorych na <u>łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej</u> .		
Fototerapia			
PTD 2018 (część I)	<p>Fototerapia zalecana jest w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Może być stosowana w skojarzeniu z lekami miejscowymi.</p> <p>W przypadku <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> rekomenduje się leczenie za pomocą leków miejscowych skojarzone z miejscową fotokemioterapią bądź laserem ekscymerowym.</p> <p>W przypadku opornych na leczenie ognisk łuszczycy plackowatej można do leczenia miejscowego dołączyć fototerapię wąskozakresowym UVB 311 nm lub fotokemioterapię.</p> <p>W przypadku stosowania w leczeniu pochodnych witaminy D₃ naświetlanie światłem UV należy wykonać przed podaniem preparatu miejscowego (ultrafiolet powoduje unieczynnienie pochodnych D₃).</p>		
PTD 2018 (część II)	<p>Fototerapia, w tym fotokemioterapia (z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (PUVA), fototerapia wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB) zalecana jest u wszystkich chorych z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania.</p> <p>Ocenia się, że fototerapia umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu fotokemioterapii) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4–6 tygodniach leczenia.</p> <p>Z reguły rozległość zmian łuszczycowych powoduje konieczność stosowania naświetlań całej skóry, choć w przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce czy stopy. Dawkowanie promieniowania powinno być uzależnione od minimalnej dawki rumieniowej (ang. <i>minimal erythema dose</i> – MED) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (ang. <i>minimal phototoxic dose</i> – MPD) dla fotokemioterapii, określonej przed rozpoczęciem leczenia, ewentualnie na podstawie fototypu skóry chorego, ale wówczas zaleca się ściślejsze monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii.</p> <p>Zazwyczaj w trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań.</p> <p>W przypadku fotokemioterapii najczęściej stosuje się doustną aplikację psoralenów, jednak możliwa jest również</p>	<p>Oxsoralen® (metoksalen) [13] wskazany jest w leczeniu bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej.</p>	<p>Metoksalen – lek finansowany w 30%</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>aplikacja miejscowa fotouczulaczy – czy to w formie kąpeli (tzw. <i>bath-PUVA</i>, stosowane stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l), czy też w formie roztworu lub kremu (stosowane stężenia 0,005–1%). Naświetlania powinny być wykonywane 3 razy w tygodniu.</p> <p>Połączenie fototerapii lub fotochemioterapii z pochodnymi witaminy A (acytretyną) umożliwia poprawę skuteczności i zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez chorego. Nie stwierdza się jednak, aby przyczyniało się do wydłużenia remisji, z tego względu po uzyskaniu remisji klinicznej zaleca się, aby fototerapia była zakończona. Nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12. roku życia. W czasie naświetlań chory powinien stosować właściwą fotoprotekcję (ochrona oczu, ochrona okolicy anogenitalnej). W przypadku fotochemioterapii chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenu (około 8 godzin) mają zwiększoną wrażliwość na UV.</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ powikłania wczesne: rumień i pieczenie (często), świąd spowodowany nadmierną suchością skóry, odczyny pęcherzowe, prowokacja fotodermatoz, infekcje skórne (HSV), a w przypadku PUVA także nudności i wymioty (związane z przyjmowanymi psoralenami), hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowanymi psoralenami), przemijająca osutka plamisto-grudkowa; ⊗ powikłania późne: indukowanie nowotworów skóry, przyspieszone fotostarzenie skóry, uszkodzenie narządu wzroku, a w przypadku PUVA także rogowacenie indukowane PUVA (tzw. <i>PUVA-keratoses</i> oraz tzw. <i>PUVA-lentiginos</i>). <p>Podczas kwalifikowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergicznych. Do najważniejszych leków fotouczulających i/lub fototoksycznych należą: tetracykliny, chinolony, pochodne fenotiazyny, pochodne tiazydowe, diuretyki pętlowe, amiodaron oraz gryzeofulwina.</p>		
BAD 2017	<p>Według ekspertów BAD, fototerapia UV-B i fotochemioterapia może prowadzić do całkowitego usunięcia zmian łuszczycowych, jednak ze względu na ryzyko rozwinięcia się zmian nowotworowych (szczególnie czerniaka pod wpływem skumulowanych dawek UV-A) ekspozycja chorego na światło UV powinna być ograniczona. Ponadto obserwuje się ostre reakcje na ten rodzaj terapii, włącznie z rumieniem i powstawaniem pęcherzy. Zaleca się ją <u>u kobiet w ciąży z cięższą postacią łuszczycy</u>.</p> <p><u>Zaleca się stosowanie jej u chorych na łuszczycę plackowatą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ o ciężkim nasileniu; ⊗ u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie miejscowe lub u których wystąpił szybki nawrót choroby po takim leczeniu; ⊗ u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami systemowymi; ⊗ należy rozważyć fototerapię również u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na drugą (lub kolejną) 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	terapię biologiczną (Siła rekomendacji: słaba).		
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	<p>Fototerapia zalecana jest w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej, w monoterapii lub w skojarzeniu (np. z acytretyną). W ramach fototerapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wąskozakresowy NB-UVB (ang. <i>narrow-band</i> ultraviolet B) – zalecane szczególnie u chorych z wirusem HIV w I linii leczenia w skojarzeniu z terapią antyretrowirusową (Siła rekomendacji: mocna), u chorych z niedawno przebytą chorobą nowotworową (z wyłączeniem skórnych nowotworów złośliwych) (Siła rekomendacji: mocna, nie dotyczy nowotworu skóry) oraz u kobiet w ciąży (bądź planujących ciążę) w II linii leczenia, gdy emolienty i miejscowe leki steroidowe okazały się nieskuteczne (Siła rekomendacji: mocna); ⊕ szerokozakresowy BB-UVB (ang. <i>broad-band</i> ultraviolet B) – fototerapia zalecana u kobiet w ciąży (gdy NB-UVB nie może zostać zastosowany); ⊕ fotokemioterapia (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>) – fotokemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsoralenu lub 8-metoksypsoralenu, zalecana szczególnie u chorych z wirusem HIV. 		
NICE 2017	<p>Fototerapia wąskozakresowym UVB jest wskazana do stosowania w przypadkach łuszczycy plackowatej, która nie może być skutecznie kontrolowana jedynie za pomocą terapii miejscowej. Leczenie wąskozakresowym UVB, w zależności od preferencji chorego, może odbywać się 3 lub 2 razy w tygodniu. Naświetlania 3 razy/tydzień mogą skutkować szybszą odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Terapię neoadjuwantową, u chorych stosujących wąskozakresowy lub szerokozakresowy UVB rozważa się, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ łuski występują w miejscach, które są odporne na leczenie lub wykazują nieadekwatną odpowiedź na samą fototerapię (np. podudzie) lub są trudne w leczeniu (np. fałdy skórne, czubek głowy); ⊕ chory nie wyraża zgody na przyjmowanie leków działających systemowo lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. <p>W leczeniu łuszczycy dłoni i stóp należy rozważyć fotokemioterapię. Chory musi być świadomy, iż terapia ta wpływa na wzrost ryzyka zachorowań na raka płaskonabłonkowego. Ryzyko wzrasta wraz z liczbą naświetleń.</p> <p>Niewskazane jest rutynowe, skojarzone stosowanie acytretyny podczas fotokemioterapii.</p> <p>Naświetlanie wąskozakresowym, szerokozakresowym UVB lub fotokemioterapia nie mogą być stosowane przewlekłe, jako terapia podtrzymująca.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
AMA 2012	<p>Fototerapia dedykowana jest <u>chorym na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u>. Niesie ona jednak ryzyko powstawania rumienia lub pęcherzy oraz karcynogenezy, zatem należy możliwie ograniczyć ekspozycję chorego na promieniowanie UV-B i fotochemioterapię. W dużym, prospektywnym badaniu zidentyfikowano dodatkowe ryzyko wystąpienia czerniaka po ekspozycji chorych na promieniowanie UV-A. Fototerapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z innymi lekami np. acytretyną lub pochodnymi witaminy D. W ciężkich przypadkach łuszczycy u kobiet w ciąży jedną z opcji terapeutycznych stanowi promieniowanie UV-B, natomiast aplikacja psolarenów w postaci kąpeli jest zalecana tylko gdy korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>W ramach fototerapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ fototerapia (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>) – fotochemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsolarenu lub 8-metoksypsolarenu aplikowanego w formie kąpeli lub nakładania bezpośrednio na zmienioną chorobowo skórę w celu uwrażliwienia komórek na promieniowanie o długości fali z zakresu 320-400 nm. Psolaren może być podawany doustnie i jest generalnie dobrze tolerowany i wysoce skuteczny. U osób o jasnej karnacji terapia z użyciem fotochemioterapii powoduje starzenie oraz marszczenie się skóry, może powodować raka kolczystokomórkowego skóry, rzadziej raka podstawnkomórkowego skóry. Ryzyko koreluje ze skumulowaniem dawki, wzrasta znacznie u pacjentów, którzy byli poddawani leczeniu z użyciem fotochemioterapii ponad 200 razy. Ryzyko jest nadal podwyższone przez 15 lat od zakończenia terapii. ⊕ wąskozakresowy NB-UVB (ang. <i>narrow-band ultraviolet B</i>) – może prowadzić do całkowitego ustąpienia objawów skórnych. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się po naświetleniach 3 razy w tygodniu; ⊕ szerokozakresowy BB-UVB (ang. <i>broad-band ultraviolet B</i>) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, np. acytretyną; ⊕ laser ekscymerowy – emituje promieniowanie monochromatyczne o długości fali 308 nm. Jego skuteczność porównywalna jest z fototerapią z użyciem NB-UVB. Główną zaletą jego stosowania jest ograniczenie ekspozycji na łuszczycową skórę. 		
Terapia systemowa (ogólna)			
PTD 2018 (część I)	<p>Leczenie systemowe <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> wskazane jest przy dużym nasileniu zmian i w razie niepowodzenia leczenia miejscowego i leczenia skojarzonego.</p> <p>Stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ cyklosporynę A; ⊕ metotreksat; ⊕ acytretynę; ⊕ fumaran dimetylu; 	<p>Metotreksat [10] wskazany jest w najcięższej, opornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z</p>	<p>Metotreksat, cyklosporyna, acytretyna – leki finansowane za opłatą ryczałtową;</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ leki biologiczne. <p>Leczenie systemowe wskazane jest również w <u>łuszczycy paznokci</u>, przy dużym nasileniu zmian paznokciowych i w razie niepowodzenia jednej z wymienionych wyżej metod terapii miejscowej. Rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ metotreksatu; ⊕ cyklosporyny A; ⊕ acytretyny; ⊕ leków biologicznych. <p>Leczenie systemowe również wskazane jest w przypadku nasilonych zmian <u>w obrębie skóry owłosionej głowy</u>, przy braku efektu po prawidłowo aplikowanym leczeniu miejscowym.</p>	<p>łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycyca stawowa).</p> <p>Wskazania rejestracyjne:</p> <p>Cyklosporyny [7] obejmują leczenie ciężkiej łuszczycy u chorych, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.</p> <p>Acytretyna [11] wskazana jest w rozległym i ciężkim, oporne na leczenie postaci łuszczycy.</p> <p>Fumaran dimetylu (Skilarence®) [17] jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej.</p>	<p>Fumaran dimetylu - brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy</p>
PTD 2018 (część II)	<p>Metotreksat jest zalecany jako jeden z najlepszych leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu) skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycyca stawowej) i dobrą tolerancję.</p> <p>Metotreksat może być stosowany w postaci doustnej oraz podskórnej. Dawka immunomodulująca wynosi 5-30 mg/tydzień, a rekomendowana dla większości chorych 15 mg/tydzień. Leczenie może być rozpoczynane od małych dawek (5-7,5 mg/tydzień), szczególnie u chorych pierwszy raz przyjmujących MET, z kontrolą przed podaniem kolejnej dawki leku. Dawkowanie można następnie zwiększyć do 15 mg/tydzień. W przypadku niewystarczającej poprawy w czasie 8 tygodni leczenia wskazane jest zwiększanie dawki do 20 mg/tydzień (maksymalnie do 25 mg/tydzień w niektórych przypadkach).</p> <p>Ocenia się, że zadowalający efekt terapeutyczny (PASI75) uzyskiwane jest u ok. 60% chorych na łuszczycę zwykłą. Istotna poprawa zauważalna jest przeważnie po 7-13 tygodniach terapii (przy wyższych dawkach początkowych nawet po 3-4 tygodniach). Maksymalna skuteczność MET objawia się zazwyczaj po 12-20 tyg. leczenia.</p> <p>Podanie podskórne MET wiąże się z jego większą biodostępnością i ograniczeniem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, jest także wygodniejsza dla chorego. Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo jest skuteczny i dobrze tolerowany przez chorego.</p> <p>Najważniejszymi działaniami niepożądanymi MET są teratogenność i genotoksyczność – przeciwwskazany jest więc u kobiet w ciąży, a osoby przyjmujące MET (kobiety i mężczyźni) nie mogą planować poczęcia dziecka przez cały okres terapii i co najmniej przez 6 miesiące po jej zakończeniu.</p> <p>Do najważniejszych działań niepożądanych należą: uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. <i>stomatitis</i>), owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, zapalenie płuc, alveolitis, mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, poronienia, bezpłodność, łysienie.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>W większości przypadków ryzyko uszkodzenia wątroby jest niskie, pod warunkiem, że lek nie jest stosowany u osób z innymi chorobami wątroby (WZW typu B i C), nadużywających alkoholu, otyłych, z cukrzycą oraz przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. Zaleca się, aby osoby otrzymujące MET stosowały także profilaktycznie kwas foliowy (np. 5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyły MET; jeśli dawka MET była wyższa niż 15 mg/tydzień, można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10–15 mg/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ryzyko wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych. W razie stwierdzenia nietolerancji MET po podaniu doustnym (nudności i/lub wymioty) terapię można prowadzić w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych. Leczenie można również rozpocząć od formy pozajelitowej i tak kontynuować lub – jeśli jest to uzasadnione medycznie lub preferencjami chorego – zmienić na formę doustną.</p> <p>Kontrolę zmian łuszczycowych u chorych leczonych MET powinno przeprowadzać się co ok. 4 tyg. Powinna ona obejmować badanie lekarskie z oceną nasilenia zmian łuszczycowych. Przy pierwszym podjęciu terapii MET powinno się badać również morfologię krwi ok. 7 dni po pierwszej dawce i następnie co 4 tyg. Co 4 tyg. należy również oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych. Ryzyko włóknienia wątroby w czasie przewlekłego leczenia MTX jest niewielkie. Jednak nawet przy prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych można zalecić wykonanie raz w roku jednego lub więcej badań oceniających proces włóknienia zachodzący w tym narządzie, zwłaszcza przy występowaniu innych czynników ryzyka uszkodzenia wątroby.</p> <p>Wskazana jest także kontrola innych leków przyjmowanych przez chorego, gdyż MET wchodzi w interakcje z wieloma preparatami.</p> <p>W przypadku zatrucia MET chory powinien odstawić lek, zostać poddany hospitalizacji i eliminacji MET z organizmu przy pomocy folinianu wapnia dożylnie.</p> <p>Cyklosporyna A – dawka terapeutyczna leku w postaci doustnej wynosi 2,5-5 mg/kg m.c./dobę, choć są chorzy, u których lek jest skuteczny w mniejszych dawkach. Lek nie ma działania teratogennego ale może prowadzić do przedwczesnego porodu. Kapsułki z CyA zawierają jednak etanol. Ponadto CyA jako substancja rozpuszczalna w tłuszczach przenika do mleka matki, nie powinna być więc stosowana u kobiet karmiących piersią, lub jeżeli matka w okresie laktacji przyjmuje CyA, to należy jej zalecić przejście na sztuczne karmienie.</p> <p>Obecnie CyA zalecana jest w leczeniu łuszczycy gdy celem leczenia jest wywołanie krótkotrwałej poprawy. Zazwyczaj nie zaleca się terapii trwającej dłużej niż 3-6 miesięcy. Jeżeli jest to konieczne, stosowanie CyA może być kontynuowane u chorych z dobrą odpowiedzią kliniczną przez 2 lata lub dłużej. Dłuższe leczenie CyA (>2 lat) należy rozważać ostrożnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym raków skóry u chorych leczonych w przeszłości PUVA.</p> <p>PASI 50% występuje po ok. 4-6 tyg. leczenia CyA. natomiast maksymalną skuteczność uzyskuje się po ok. 5-12 tygodniach leczenia. Zastosowanie większych dawek CyA (5 mg/kg m.c./dobę) umożliwia osiągnięcie szybszej poprawy klinicznej, z reguły już po 3-4 tygodniach. Ok. 30% chorych osiąga PASI90.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Wszyscy chorzy w trakcie terapii CyA powinni być kontrolowani zgodnie z zaleceniami. Zaleca się regularne badanie dermatologiczne i comiesięczne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Wskazane jest także, aby chory samodzielnie codziennie mierzył ciśnienie tętnicze w domu. W przypadku dobrej tolerancji leczenia i jeśli dawka nie była zmieniana, częstość pomiaru ciśnienia może być zmniejszona. Raz w roku rekomendowane jest badanie dermoskopowe w celu wykluczenia stanów przedrakowych i raków skóry.</p> <p>Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem CyA należą: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe. Objawy niepożądane ze strony nerek zależą od dawki i występują niemal wyłącznie podczas przedłużonej ekspozycji na CyA lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę. Terapia CyA powoduje wzrost oporów naczyniowych, co objawia się zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu. Podczas długotrwałej terapii ciągłej odsetek chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny wzrasta w czasie Cyklosporyna A wykazuje liczne interakcje z innymi lekami.</p> <p>Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także z powodzeniem stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z fotochemioterapią (tzw. Re-PUVA) lub UVB (Re-UVB)</p> <p>Dawka terapeutyczna wynosi 0,3-1 mg/kg m.c./dobę. Istnieją dwa schematy dawkowania: terapię można rozpocząć od dużych dawek (ok. 50 mg/dobę) ze stopniową redukcją do dawki minimalnej lub rozpocząć od niewielkiej dawki (np. 10 mg/dobę) i stopniowo zwiększać ją o 5 mg co 1-2 tyg. aż do osiągnięcia maksymalnej dobrze tolerowanej dawki. Przy długotrwałym stosowaniu acytretyny najlepsze wyniki są uzyskiwane przy stosowaniu mniejszych dawek (<30 mg/dobę).</p> <p>Acytretyna, podobnie jak pozostałe retinoidy, jest lekiem silnie teratogennym. Z tego powodu nie wolno podawać jej kobietom w ciąży, a wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym przyjmujące ten lek muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ metabolity acytretyny są magazynowane w tkance tłuszczowej, zachodzenie w ciążę jest bezwzględnie przeciwwskazane przez 3 lata po zakończeniu terapii. Mężczyźni mogą stosować acytretynę bez restrykcji dotyczących poczęcia dziecka.</p> <p>Poza działaniem teratogennym, do najważniejszych działań niepożądanych leku należą także typowe objawy hiperwitaminozy A (zapalenie czerwieni wargowej, tętnienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), które zależą od dawki leku i z mniejszym bądź większym nasileniem występują niemal u wszystkich chorych, zaburzenia widzenia (tzw. kurza ślepota) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, zwłaszcza hipertrójglicydemia.</p> <p>Acytretyna może wywierać pewne działania hepatotoksyczne, ale niemal wyłącznie u chorych nadużywających alkoholu lub przyjmujących inne leki hepatotoksyczne (w tym MET).</p> <p>Fumaran dimetylu – estry kwasu fumarowego od dziesięcioleci są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>zwyklej w niektórych krajach europejskich (Niemcy). Ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w naszym kraju. Ostatnio jednak ester dimetylowy kwasu fumarowego otrzymał rejestrację agencji europejskiej EMA do leczenia łuszczycy. Wydaje się, że ester dimetylowy kwasu fumarowego powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia MET jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna.</p>		
BAD 2017	<p><u>Eksperti BAD zalecają terapię systemową(w postaci tabletek):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie miejscowe lub u których doszło do szybkiego nawrotu łuszczycy po ich odstawieniu; ⊕ u chorych na ciężką postać łuszczycy; ⊕ w przypadku utrudnionego dostępu do miejsc zmienionych chorobowo dla preparatów w postaci maści i kremów; ⊕ w przypadku niepowodzenia fototerapii. <p>W dokumencie wydanym przez BAD wskazano na możliwość wystąpienia licznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii systemowej w postaci tabletek i iniekcji, mimo związanego z nimi komfortu chorego. Początek leczenia powinien odbywać się z konsultacji z dermatologiem, a część leków stosowanych ogólnie przeznaczona jest do leczenia zamkniętego ze względu na konieczność regularnej oceny chorego, kontrolę parametrów laboratoryjnych czy liczne interakcje. Nie zaleca się planowania ciąży u kobiet leczonych systemowo ani partnerek mężczyzn poddanych takiemu leczeniu.</p> <p>W ramach terapii systemowej zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ metotreksatu – spowalnia podziały komórkowe komórek skóry, pełni funkcje immunomodulacyjne tj. wpływa na redukcję procesu zapalnego. Lek hepatotoksyczny, zatem konieczne jest regularne wykonywanie badań krwi w celu monitorowania funkcji wątroby; ⊕ cyklosporyny – skuteczna w leczeniu łuszczycy plackowatej, efekty stosowania pojawiają się po 3-4 tygodniach stosowania; ⊕ acytretyny – stosowana, gdy metotreksat oraz cyklosporyna okazały się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, przeznaczona jest jedynie do leczenia szpitalnego, rzadko stosowana u kobiet w wieku rozrodczym; ⊕ innych leków działających ogólnie – np. hydroksykarbamid, mykofenolan mofetylu, fumarany. <p>Terapię systemową zaleca się również w przypadku niepowodzenia drugiej lub kolejnej terapii biologicznej (Siła rekomendacji: słaba).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	<p>Zaleca się terapię systemową u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ acytretyny – brak rekomendacji za/przeciw stosowaniu w monoterapii; ⊗ cyklospryny – zalecane jako lek w krótkotrwałym leczeniu, do zapoczątkowania terapii (Siła rekomendacji: mocna), w długoterminowym leczeniu tylko u wybranych chorych, maksymalnie przez okres dwóch lat, a w przypadku konieczności wydłużenia leczenia sugerowana jest konsultacja z nefrologiem. (Siła rekomendacji: słaba); ⊗ estry kwasu fumarowego – zaleca się stosowanie na początku leczenia (Siła rekomendacji: mocna) oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: mocna); zaleca się również powolne zwiększanie dawki leku (Siła rekomendacji: mocna) ⊗ metotreksat – zaleca się stosowanie na początku leczenia oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: mocna). Może być podawany doustnie lub podskórnie. 		
NICE 2017	<p>Niebiologiczną terapię systemową należy zalecić chorym na każdy typ łuszczycy jeżeli nie może być ona kontrolowana terapią miejscową, wywiera negatywny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne i socjalne, a także spełnione jest jedno lub więcej z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiany łuszczycowe są rozległe (np. >10% powierzchni skóry jest chorobowo zmieniona lub PASI >10); ⊗ zmiany łuszczycowe są zlokalizowane i związane ze znaczącym upośledzeniem funkcjonalności i/lub wysokim poziomem zaniepokojenia (ciężka postać łuszczycy paznokci); ⊗ fototerapia była nieskuteczna, niemożliwa do zastosowania lub po jej zastosowaniu nastąpił gwałtowny nawrót choroby (określany jako większy niż 50% wyjściowego nasilenia choroby w przebiegu 3 miesięcy). <p>Metotreksat stanowi lek pierwszego wyboru u chorych, którzy spełniają kryteria włączenia leczenia systemowego. Rekomenduje się stosowanie wzrastających dawek leku, rozpoczynając od dawki inicjującej 5 – 10 mg / tydzień, stopniowo zwiększając do dawki efektywnej, nie większej niż 25 mg/tydzień. Należy stosować najniższą możliwą dawkę MTX, zapewniającą remisję choroby.</p> <p>Cyklosporyna jest zalecana jako lek pierwszego wyboru u chorych spełniających kryteria terapii systemowej a ponad to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ potrzebują szybkiej lub krótkoterminowej kontroli choroby (np. przy zaostrzeniu choroby) lub ⊗ chorują na łuszczycę dłoni i stóp lub 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>* rozważają poczęcie dziecka (zarówno mężczyźni i kobiety) a terapia systemowa jest nieunikniona.</p> <p>Zaleca się stosowanie cyklosporyny w dawce 2,5 – 3 mg/kg/dzień. Zwiększenie dawki do 5 mg/kg/dzień zalecane jest przy braku efektów po 4 tygodniach stosowania dawki niższej lub w przypadku nagłej konieczności kontroli choroby (np. w ciężkiej, niestabilnej postaci łuszczycy). Należy stosować najniższą możliwą dawkę cyklosporyny, zapewniającą remisję choroby, przez okres nie dłuższy niż rok, z wyjątkiem ciężkiej lub niestabilnej postaci choroby lub gdy inne opcje terapeutyczne nie mogą być zastosowane.</p> <p>Należy rozważyć zmianę z MTX na cyklosporynę (lub na odwrót) kiedy odpowiedź na systemowe leczenie pierwszego wyboru jest nieadekwatna.</p> <p>W następujących okolicznościach należy rozważyć leczenie acytretyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> * metotreksat i cyklosporyna okazały się nieodpowiednie lub leczenie nie przyniosło poprawy; * u chorych na łuszczycę krostkową. <p>Zaleca się stosowanie wzrastających dawek acytretyny w celu zminimalizowania śluzówkowo – skórnych działań niepożądanych oraz osiągnięcia dawki docelowej równej 25 mg/dzień. W przypadku, gdy żadna inna opcja terapeutyczna nie jest dostępna można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dzień.</p>		
AMA 2012	<p>Terapię systemową zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> * metotreksat – lek może być stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego u chorych na <u>łuszczycę plackowatą</u>. Charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż cyklosporyna, może być jednak przyjmowany przez dłuższy okres czasu, nawet do kilkudziesięciu lat. Lek może powodować poronienie, jest teratogenny, w związku z tym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas terapii zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Po odstawieniu terapii metotretksatem, mężczyźni powinni stosować antykoncepcję przez 3. miesiące, natomiast kobiety co najmniej podczas jednego cyklu owulacyjnego. * cyklosporyna – lek stosowany często jako pierwsza linia leczenia <u>łuszczycy erythrodermicznej</u> oraz <u>łuszczycy krostkowej</u> do krótkotrwałego leczenia – do 12 tyg; Pomimo tego, iż cyklosporyna może być skuteczna w długotrwałym leczeniu, ze względu na toksyczny wpływ na nerki nie jest rekomendowana. * acytretyna – doustny retinoid stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu <u>zmian łuszczycowych obejmujących dłonie i stopy</u> oraz w <u>łuszczycy krostkowej ogólnej</u>, natomiast prawie nie stosuje się jej w terapii łuszczycy plackowatej. Rzadko stosowana u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na swoją teratogenność. 		
Inhibitor PDE4 (apremilast)			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
PTD 2018 (część II)	Apremilast jest wskazany w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie ogólne lub leczenie ogólne innymi lekami jest przeciwwskazane lub występuje nietolerancja innego rodzaju leczenia ogólnego (CyA, MTX, PUVA). Zgodnie z wytycznymi europejskimi apremilast powinien być rozważany jako terapia drugiego wyboru w leczeniu łuszczycy.	<p>Apremilast (Otezla®) [12] jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, lub leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub fotochemioterapii</p>	<p>Obecnie lek apremilast nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
EDF/EADV/IP C 2017	Zaleca się stosowanie apremilastu jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (Siła rekomendacji: słaba). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (Siła rekomendacji: mocna). W przypadku występowania obecnie lub w przeszłości choroby nowotworowej zaleca się rozważyć leczenie apremilastem dopiero po konsultacji z onkologiem.		
BAD 2017	Zaleca się rozważenie możliwości podjęcia leczenia apremilastem u chorych na <u>łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u> , u których leczenie innymi lekami systemowymi lub fototerapią okazało się nieskuteczne.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
NICE 2017	<p>Apremilast jest rekomendowany jako opcja leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej u chorych, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy wcześniej wymienione opcje były przeciwwskazane lub nietolerowane, tylko w przypadkach gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ występuje ciężka postać łuszczycy (PASI ≥ 10 i DLQI > 10) ⊕ w 16 tygodniu leczenia nie wystąpiła adekwatna odpowiedź na nie. Adekwatna odpowiedź oznacza: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub ⊕ 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. 		
Inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne)			
PTD 2018 (część II)	<p>Do leczenia lekami biologicznymi kwalifikują się chorzy na łuszczycę o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, najczęściej ci u których nastąpiło niepowodzenie terapii jednym lub dwoma klasycznymi lekami przeciwłuszczycowymi, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia, lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie. Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej.</p> <p>Decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z chorym.</p> <p>Leczenie powinno być poprzedzone szeregiem badań diagnostycznych. Dobór danego leku powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację chorego.</p> <p>Infliksymab – leczenie prowadzi do wystąpienia poprawy PASI75 u 80% chorych w ciągu 10 tyg. terapii. Efekt ten utrzymuje się do 50 tyg. u 61%. Preparat ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części chorych występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Dodatkowe podawanie małych dawek MET zapobiega tworzeniu przeciwciał neutralizujących lek. Wyniki badań wskazują, że infliksymab powoduje istotną poprawę jakości życia już w 10. tygodniu terapii. Leczenie infliksymabem jest w większości przypadków dobrze tolerowane. U niektórych osób mogą powstać odczyny zapalne w miejscu wlewu dożylnego (które można zredukować poprzez skojarzone podawanie z MET), sporadycznie stwierdza się reaktywację gruźlicy, rozwój chorób demielinizacyjnych, postaci nerkowej i neurologicznej tocznia rumieniowatego lub trombocytopenii.</p>	<p>Adalimumab (Humira®)[8] jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p>Etanercept [6] stosuje się w leczeniu dorosłych z łuszczycą</p>	<p>Adalimumab, etanercept i infliksymab finansowane są w ramach programu lekowego Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Etanercept wykazuje w 12 tyg. leczenia skuteczność na poziomie odpowiedzi PASI75 u 47% chorych, a w 24. tyg. u 59%, choć pierwsze pozytywne efekty widoczne są zazwyczaj między 4. a 8. tygodniem. Jeśli w ciągu pierwszych 12 tyg. u chorego nie wystąpi odpowiedź PASI50 należy przerwać leczenie ETA. Etanercept, poza pozytywnym wpływem na przebieg choroby, oddziałuje korzystnie na jakość życia chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą miejscowe odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia, kaszel, bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Adalimumab prowadzi do uzyskania odpowiedzi PASI75 u 71% chorych w 16. tyg. leczenia. W 48. tyg. odpowiedź PASI75 stwierdza się u 83% chorych, PASI90 u 58%, a PASI100 u 32% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych. 	<p>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 fotochemioterapię.</p> <p>Infliksymab (Remicade®) [15] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia systemowego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub</p>	
BAD 2017	<p>Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu, u których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest ono skuteczne</u>, a choroba ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków (Siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10 lub PASI ≥10, lub przynajmniej „umiarkowany” wynik w skali PGA); ⊕ w określonych miejscach łuszczycy ma ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem i/lub poważnymi dolegliwościami (np. łuszczycy paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycy skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Należy rozważyć terapię lekami biologicznymi u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby, cierpią jednocześnie na ŁZS lub łuszczycy jest oporna na leczenie (Siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Wymieniono następujące inhibitory TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ infliksymab (podawany dożylnie) – zalecany u chorych z bardzo ciężkim nasileniem, lub gdy terapia innymi lekami biologicznymi była nieskuteczna (Siła rekomendacji: mocna); ⊕ adalimumab (podawany podskórnie), rozważany również jako I linia leczenia u chorych z artropatią łuszczycową (Siła rekomendacji: mocna); ⊕ etanercept (podawany podskórnie). <p>Rozważając terapię biologiczną, przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, takie jak: cel leczenia, fenotyp choroby, nasilenie choroby i wpływ na funkcjonowanie chorego, współistniejące ŁZS, odpowiedź na poprzednie leczenie. Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek i masę ciała chorego, współistniejące schorzenia (w przeszłości lub obecne), preferencje chorego dotyczące sposobu podania i częstości (Siła rekomendacji: mocna).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	Zaleca się stosowanie leków biologicznych jako II linii leczenia u chorych na <u>łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u> , u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania lub brak <u>tolerancji na nie</u> . Zaleca się stosowanie adalimumabu, etenerceptu oraz infliksymabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Etenercept jest lekiem biologicznym zalecanym u kobiet w ciąży z ciężką łuszczycą plackowatą (Siła rekomendacji: słaba).	fotokemioterapię.	
NICE 2017	U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ adalimumabu i etanerceptu u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>ciężkim nasileniu</u> definiowaną jako wynik w skali PASI\geq10 oraz DLQI\geq10; ⊕ infliksymabu u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>bardzo ciężkim nasileniu</u>, definiowaną jako wyniki w skali PASI\geq20 oraz DLQI\geq18. Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć, gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź. Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub ⊕ 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. 		
AMA 2012	Chorzy z przewlekłą <u>łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u> mogą być leczeni lekami biologicznymi takimi jak: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ adalimumab – może być pierwszą linią leczenia systemowego <u>łuszczycy plackowatej</u>, w porównaniu do metotreksatu jest bezpieczniejszy i skuteczniejszy; jest podawany podskórnym, dawka inicjująca wynosi 80 mg, następnie w każdym kolejnym tygodniu podaje się adalimumab w dawce równej 40 mg. ⊕ etanercept – często stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego <u>chronicznej łuszczycy plackowatej</u>; podaje się go podskórnym w dawce 2 x 50mg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 1 x 50mg/tydzień. U pacjentów, którzy w 24. tygodniu nie zareagowali odpowiednio na leczenie, należy rozważyć utrzymanie dawki 2 x 50mg/tydzień. Dawka ta nie jest związana z żadnymi dodatkowymi problemami związanymi z bezpieczeństwem stosowania. ⊕ infliksymab – stosowany w postaci wlewu dożylnego, jest lekiem szybko działającym, stosowanym 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	często jako druga lub trzecia linia leczenia biologicznego <u>chronicznej łuszczycy plackowatej</u> . Lek podaje się w 3 wlewach dożylnych (5 mg / kg) w ciągu 6. tygodniowego okresu indukcji (w tygodniach 0, 2 i 6), a następnie infuzje co 8 tygodni.		
Inhibitory ścieżki IL12/23 lub IL17 (leki biologiczne)			
PTD 2018 (część II)	<p>Leki blokujące interleukinę 17 (iksekizumab, sekukinumab oraz brodalumab). PASI75 dla tej grupy leków wynosi ok. 80-90%, a ok. 70% chorych osiąga poprawę PASI90.</p> <p>Iksekizumab należy przyjmować podskórnie w 0 tygodniu w dawce 160 mg, 80 mg w 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tyg., a następnie 80 mg co 4 tyg.</p> <p>Sekukinumab podawany jest podskórnie w dawce 300 mg w 0., 1., 2. i 3. tyg., a następnie raz w miesiącu dawka podtrzymująca.</p> <p>Brodalumab podawany jest również podskórnie w dawce 210 mg w 0., 1. i 2. tyg., a następnie co 2 tyg.</p> <p>Głównymi działaniami niepożądanymi brokerów IL-17 są infekcje grzybicze. leki te przeciwwskazane są u chorych ze współistniejącą chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Wśród leków z grupy brokerów IL-12 oraz IL-23 wymienia się: ustekinumab, guselkumab oraz tildrakizumab.</p> <p>Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i łuszczycowym zapaleniu stawów. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy terapia ustekinumabem ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Odpowiedź PASI75 w 12 tyg. osiągnęło ok. 70% chorych przyjmujących GUS lub TIL.</p> <p>UST stosuje się podskórnie w dawce 45 mg (u chorych o m.c. <100 kg) lub 90 mg (u pozostałych chorych) w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tyg.</p> <p>GUS podawany jest również podskórnie w dawce 100 mg w 0. oraz 4. tyg., a następnie co 8 tyg.</p> <p>TIL także stosuje się podskórnie w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg.</p>	<p>Ustekinumab (Stelara®) [18] 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 systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i</p>	<p>Ustekinumab refundowany jest w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></p> <p>Sekukinumab, iksekizumab¹¹, guselkumab, brodalumab oraz tildrakizumab nie są</p>

¹¹ Iksekizumab otrzymał w listopadzie ubiegłego roku pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	<p style="text-align: center;">Populacja oraz przykładowe leki / terapie</p> <p>Leczenie lekami biologicznymi (w tym ustekinumabem dożylnie) zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu</u>, u których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest ono <u>skuteczne</u>.</p> <p>Wymienia się: ustekinumab oraz sekukinumab.</p> <p>Leki biologiczne zaleca się stosować, gdy choroba ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków (Siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10 lub PASI ≥10, lub przynajmniej „umiarkowany” wynik w skali PGA); ⊕ w określonych miejscach łuszczycy ma ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem i/lub wysokim bólu (np. łuszczycy paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycy skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Należy rozważyć terapię lekami u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby lub cierpią jednocześnie na ŁZS, lub łuszczycy jest oporna na leczenie (Siła rekomendacji: mocna).</p> <p>Ustekinumab zaleca się stosować również w I linii leczenia przy spełnieniu powyższych warunków (Siła rekomendacji: mocna), z kolei sekukinumab zalecany jest jako lek I linii u dorosłych chorych ze współistniejącym lub bez ŁZS (Siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Ustekinumab podaje się podskórnie w następującym schemacie: 45 mg (90 mg jeżeli >100 kg m.c.), 4 tygodnie później – 45 mg, a następnie co 12 tygodni. Sekukinumab – 300 mg w dwóch infuzjach podskórnych 2 x 150 mg, w tygodniu 0, 1, 2, 3. Od tygodnia 4. – dawka podtrzymująca 1 x 300 mg/miesiąc.</p> <p>Iksekizumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, inhibitor IL17; rekomendowany w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do terapii systemowej. Dawka inicjująca, podawana podskórnie, wynosi 160 mg, następnie 80 mg co 2 tygodnie do 12. tygodnia. Po 12. tygodniu terapię kontynuują w dawce 80 mg co 4 tygodnie. Jeżeli terapia po 16 – 20 tygodniach nie przynosi oczekiwanych rezultatów należy rozważyć jej dyskontynuację. Przeciwwskazania do stosowania iksekizumabu to choroby zapalne jelit, np. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; nawracające kandydozy (pleśniawki). Nieznane jest ryzyko dla płodu.</p> <p>Rozważając terapię biologiczną, przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, takie jak: cel leczenia, fenotyp choroby, nasilenie choroby i wpływ na funkcjonowanie chorego, współistniejące ŁZS, odpowiedź na poprzednie leczenie. Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek i masę ciała chorego, współistniejące schorzenia (w przeszłości lub obecne), preferencje chorego dotyczące sposobu podania i częstotliwości (Siła rekomendacji: mocna).</p>	<p>fotokemioterapią.</p> <p>Sekukinumab (Cosentyx®) [2] jest wskazany leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego.</p> <p>Iksekizumab (Taltz®) [19] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.</p> <p>Brodalumab [9] (Kyntheum®) jest wskazany do leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p> <p>Guselkumab (Tremfya®) [20] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do</p>	<p>finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p><i>BAD 2017</i></p>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	Zaleca się leczenie ustekinumabem w II linii u chorych na <u>łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania lub brak tolerancji na nie.</u> Zaleca się stosowanie ustekinumabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie wstępne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Stosując SEK jako lek I lub II linii należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne oraz regionalne rozporządzenia.		
NICE 2017	U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ iksekizumabu, ustekinumabu i sekukinumabu u chorych na łuszczycę plackowatą <u>o ciężkim nasileniu</u> definiowaną jako wynik w skali PASI\geq10 oraz DLQI\geq10; Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku iksekizumabu i sekukinumabu ocenie należy poddać chorych po 12 tygodniach leczenia, natomiast ustekinumabu – po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź. Adekwatna odpowiedź oznacza: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia 		
AMA 2012	Ustekinumab może być zastosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego chorych na <u>chroniczną łuszczycę plackowatą</u> . W porównaniu do etanerceptu jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy.		
Inhibitory limfocytów T (leki biologiczne)			
AMA 2012	Alefacept przeznaczony jest do leczenia sekwencyjnego. Może być zastosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego <u>przewlekłej łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej</u> . Brakuje jednak dowodów na całkowite ustąpienie objawów po zastosowaniu alefaceptu , jednocześnie posiada bardzo dobry profil bezpieczeństwa, jeżeli liczba cząsteczek CD4 na limfocytach T jest monitorowana. Podobnie jak inne leki biologiczne, stosowany jest często w skojarzeniu np. z fototerapią UV-B.	Alefacept przeznaczony jest do leczenia dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub	Alefacept nie jest finansowany z budżetu państwa.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁰	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [24]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
		ciężkim, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię.	

Wytyczne BAD 2017:

Siła rekomendacji:

Mocna – korzyści przeważają nad ryzykiem, większość chorych wybrałoby tę interwencję, podczas gdy tylko niewielki odsetek chorych nie wybrałoby; dla lekarzy, większość chorych otrzymałoby tę interwencję; dla decydentów, interwencja byłaby użytecznym wskaźnikiem skuteczności

Słaba – korzyści i ryzyko są zrównoważone; wielu chorych wybrałoby interwencję, lecz wielu wybrałoby jej; lekarze powinni rozważyć za i przeciw na podstawie dowodów; dla decydentów, interwencja byłaby słabym wskaźnikiem skuteczności, gdzie należy się spodziewać zmienności w praktyce;

Brak rekomendacji – brak wystarczających dowodów, aby popierać jakąkolwiek rekomendację;

Mocna rekomendacja przeciw interwencji – ryzyko interwencji przeważa nad korzyściami; większość chorych nie wybrałoby interwencji, podczas gdy nieliczni wybraliby ją; dla lekarzy, większość chorych nie otrzymałoby leczenia.

Wytyczne EDF-EADV-IPC 2015/2017:

Siła rekomendacji:

Mocna – wg twórców wytycznych wszyscy lub większość poinformowanych chorych wybrałoby interwencję. Lekarze spędzą mniej czasu na podejmowaniu decyzji i mogą go poświęcić na pokonanie barier związanych z wprowadzeniem leku i przestrzeganiem zaleceń. W większości przypadków klinicznych, rekomendacja może być przyjęta jako zasada

Słaba – twórcy wytycznych uważają, że większość poinformowanych chorych dokonałoby takiego wyboru, tylko nieliczni nie. Lekarze oraz pracownicy służby zdrowia mogą poświęcić więcej czasu na wspólne podejmowanie decyzji. Decydenci mogą zaangażować więcej udziałowców, a podjęcie decyzji wymaga zasadniczej debaty;

Brak rekomendacji – na chwilę obecną rekomendacja za lub przeciw interwencji nie może zostać podjęta, z różnych powodów (np. brak wystarczających dowodów, sprzeczne wyniki);

Słaba rekomendacja przeciwko interwencji – większość poinformowanych chorych nie wybrałaby danej interwencji;

Silna rekomendacja przeciwko – żaden poinformowany chory nie wybrałby interwencji. Rekomendacja może być przyjęta jako zasada w większości przypadków klinicznych.

3.6.2. Rekomendacje finansowe

3.6.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 6 dokumentów dotyczących finansowania fumaranu dimetylu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą.

Lek	Organizacja ¹²	Rok wydania
Fumaran dimetylu	SMC	2018 [60]
	NICE	2017 [58]
	AWMSG	2017 [56]
	ELMMB	2017 [57]
	LMMG	2017 [61]
	NHS	2017 [59]

Odnalezione dokumenty opisują aktualne rekomendacje dotyczące finansowania fumaranu dimetylu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o **nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**. Pozytywna rekomendacja dla fumaranu dimetylu została wydana w 2017 r. przez NICE.¹³ Rekomendacje opublikowane w 2017 roku przez SMC, ELMMB, LMMG oraz NHS powołują się na rekomendację wydaną przez NICE i są również pozytywne.

Wniosek o wydanie przez AWMSG w 2017 roku rekomendacji dla fumaranu dimetylu został odrzucony na podstawie kryteriów opublikowanych przez NICE. W czasie rozpatrywania

¹² AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; ELMMB (ang. *East Lancashire Medicines Management Board*) – brytyjska jednostka medyczna zrzeszająca lekarzy i osoby decydujące o finansowaniu leczenia we wschodniej części hrabstwa Lancashire; LMMG (ang. *The Lancashire Medicines Management Group*) – Grupa Zarządzania w Medycynie Lancashire; NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii; NHS (ang. *National Health Service*) – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii; SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) – Szkockie Konsorcjum ds Leków;

¹³ Rekomendacja dotyczy chorych z wynikiem w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10 , która w Programie lekowym dotyczącym *Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* odpowiada nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego, podczas gdy w treści rekomendacji wskazano, iż dotyczy ona choroby o nasileniu ciężkim

wniosku przez AWMSG w NICE trwały już prace nad rekomendacją dla wnioskowanej interwencji.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fumaranu dimetylu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Fumaran dimetylu	SMC 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, potrzebujący terapii systemowej	Rekomendacja: Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackową tylko wtedy, gdy terapia innymi niebiologicznymi lekami systemowymi (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) była nieskuteczna lub gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia lekami biologicznymi ze względu na stan choroby lub preferencje chorego.
	NICE 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackową tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba przebiega z ciężkim nasileniem, co jest definiowane jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI $\geq 10$¹⁴; ⊗ terapia lekami systemowymi była nieskuteczna, włączając w to cyklosporyny, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy istnieją do niej przeciwwskazania, lub brak tolerancji. Leczenie jest przerywane jeśli nie będzie skuteczne po 16 tygodniach. Skuteczność jest definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 75% redukcja w skali PASI w odniesieniu do wartości na początku leczenia; ⊗ 50% redukcja PASI oraz redukcja o 5 pkt w skali DLQI w odniesieniu do wartości na początku leczenia. Podczas oceny w skali PASI, lekarz powinien wziąć pod uwagę kolor skóry chorego. Podczas oceny w skali DLQI lekarz powinien wziąć pod uwagę ograniczenia fizyczne, psychologiczne, związane z odczuwaniem i uczeniem się, a także trudności z komunikacją.

¹⁴ W Programie lekowym dotyczącym *Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* definicja ta odpowiada nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				U chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte przed wydaniem rekomendacji finansowej należy kontynuować leczenie do momentu gdy chory lub lekarz prowadzący zadecyduje o przerwaniu terapii. Uzasadnienie: Wyniki badania klinicznego wykazały, że fumaran dimetylu jest skuteczny w leczeniu łuszczycy plackowatej o ciężkim nasileniu w odniesieniu do placebo. Wykazano jednak w porównaniu pośrednim jego mniejszą skuteczność niż leków biologicznych
	AWMSG 2017	Odrzucona	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, potrzebujących terapii systemowej	Wniosek o wydanie rekomendacji spełniał kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE (w czasie wydania rekomendacji przez AWMSG NICE już był w trakcie prac nad rekomendacją).
	ELMMB 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Produkt spełnia kryteria włączenia w związku z oceną NICE.
	NHS 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, potrzebujących terapii systemowej	Rekomendacja: Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą tylko wtedy gdy: terapia lekami systemowymi była nieskuteczna lub gdy istnieją do niej przeciwwskazania, lub brak tolerancji. Uzasadnienie: Produkt spełnia kryteria włączenia w związku z oceną NICE.
	LMMG 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą tylko wtedy gdy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba przebiega z ciężkim nasileniem, co jest definiowane jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI $\geq 10$¹⁵; ⊗ terapia lekami systemowymi była nieskuteczna, włączając w to cyklosporyny, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy istnieją do niej przeciwwskazania, lub brak tolerancji. Leczenie jest przerywane jeśli nie będzie skuteczne po 16 tygodniach. Skuteczność jest definiowana jako:

¹⁵ Analogicznie jak w przypadku rekomendacji NICE; w Programie lekowym dotyczącym *Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* definicja ta odpowiada nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 75% redukcja w skali PASI w odniesieniu do wartości na początku leczenia; ⊗ 50% redukcja PASI oraz redukcja o 5 pkt w skali DLQI w odniesieniu do wartości na początku leczenia. <p>Podczas oceny w skali PASI, lekarz powinien wziąć pod uwagę kolor skóry chorego.</p> <p>Podczas oceny w skali DLQI lekarz powinien wziąć pod uwagę ograniczenia fizyczne, psychologiczne, związane z odczuwaniem i uczeniem się, a także trudności z komunikacją.</p> <p>U chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte przed wydaniem rekomendacji finansowej należy kontynuować leczenie do momentu, gdy chory lub lekarz prowadzący zdecyduje o przerwaniu terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Produkt spełnia kryteria włączenia w związku z oceną NICE.</p>

3.6.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą.

Łącznie odnaleziono 10 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Taltz® (iksekizumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2017 [62]
Cosentyx® (sekukinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2016 [63]
Humira® (adalimumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2015 [64] 2012 [68]
Remsima® (infliksymb)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2015 [65]
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2015 [66] 2012 [70]
Enbrel® (etanercept)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	2013 [67]
Adalimumab, etanercept, infliksymb, ustekinumab „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi”	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	2011 [71]
„Leczenie łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymb (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	2009 [69]

Odnaleziono 10 rekomendacji wydanych przez Prezesa AOTMiT. W rekomendacji z 2017 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęcie iksekizumabu (Taltz®) refundacją, podkreślając jednak konieczność wprowadzenia zmian odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli osiągnąć efektywność kosztową terapii. Prezes AOTMiT W rekomendacji z 2016 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad

** w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

komparatorem. W rekomendacji z 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją Remsima® (infliksymab) uzasadniając, że proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu. Prezes AOTMiT w dokumencie z 2015 roku nie rekomenduje również objęcia refundacją produktu Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dla leku Stelara® dla chorych na łuszczycę ciężką ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu". Produkt Humira® (adalimumab) nie jest rekomendowany przez Prezesa AOTMiT z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab. Lek uzyskał jednak pozytywną rekomendację wydaną przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku, rekomendacja dotyczyła objęcia refundacją chorych na łuszczycę ciężką w programie lekowym "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)". W rekomendacji z dnia 28.01.2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)". W rekomendacji z 2011 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. W rekomendacji z 2009 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegółowy opis rekomendacji i opinii AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Taltz® (iksekizumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2017	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami w zakresie zmniejszenia zmian skórnych oraz poprawy jakości życia u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Należy przy tym mieć na uwadze, że analiza charakteryzuje się ograniczeniami w odniesieniu do charakterystyki populacji docelowej, która nie do końca odpowiada populacji określonej programem lekowym, zaś w przypadku części komparatorów wnioskowanie oparto na wynikach porównania pośredniego. Istotnym aspektem jest także brak wiarygodnych danych z badań długookresowych, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumab u w okresie 96 tygodni.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu Taltz® pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynikach</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które wpływają na niepewność wyników i możliwość odniesienia do rzeczywistej sytuacji na rynku.
Cosentyx® (sekukinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2016	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.</p> <p>Uzasadnienie: W zakresie wnioskowanego wskazania (leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksymab. Jednocześnie w zakresie porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem. Dodatkowo istnieją ograniczenia związane z analizą kliniczną zaproponowanego programu lekowego. Leczenie mogłoby trwać 96 tygodni oraz zostać powtórzone w przypadku nawrotu choroby. Badania wykonano jednak dla okresu 52 tygodni oraz nie poruszono w analizach ponownej kwalifikacji chorych. Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem).</p>
Humira® (adalimumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy oraz ciężkimi zaburzeniami rogowacenia skóry.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.- strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Uzasadnienie: Wpływ na wnioskowanie ma brak spójności przedłożonych analiz względem wskazania przedstawionego we wniosku. Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu, jednak przedstawione dowody naukowe nie wskazują na skuteczność terapii w tej konkretnej populacji. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia adalimumabem może być droższa od komparatorów.</p>
Humira® (adalimumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 2013	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą ciężką	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Humira® (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p>Uzasadnienie: W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				monitorowania pacjentów.
Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną i ciężką	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN¹⁷: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Infliksymab jest substancją czynną o ugruntowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak w ocenie Prezesa proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego. Z uwagi na fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, nieracjonalna jest zmiana mechanizmu finansowania z tańszego na droższy.</p>
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, ampułkostrzykawka w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0 – Ustekinumab.</p>

¹⁷ EAN (ang. *European Article Number*) – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem infliksymabu w krótkim horyzoncie czasowym. Przedstawione dowody naukowe dotyczące długiego okresu terapii (badania jedno ramienne w małych populacjach) nie pozwalają na ocenę siły interwencji względem infliksymabu. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.</p>
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2012	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu"</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD10: L40.0)". Ustekinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, potwierdzoną wieloma badaniami klinicznymi, a także o dobrym profilu bezpieczeństwa. Udostępnienie wnioskowanej technologii lekowej może przynieść wymierną korzyść grupie pacjentów z nasiloną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej przy niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.</p>
Enbrel® (etanercept)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim odpornej na leczenie standardowe.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Technologii Medycznych, 2013			<p>plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p>Uzasadnienie: Udowodniono skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa w przypadku ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe. Spośród terapii biologicznych z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu i ustekinumabu tylko produkt leczniczy Enbrel® (etanercept) posiada wskazanie do stosowania w populacji dzieci od 6 do 18 r.ż. z ciężką postacią łuszczycy popólitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia systemowego.</p>
<p>Leczenie Łuszczycy lekami biologicznymi: Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2011</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub naświetlania fotochemioterapią.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej.</p>
<p>Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na ciężką postać łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego”, określając warunki jego realizacji:</p> <p>a. kwalifikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia;</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>b. kwalifikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne; c. zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; d. objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji chorych leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny chorych, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

3.7. Wybór i oszacowanie wielkości populacji docelowej

Produkt leczniczy Skilarence® wskazany jest do leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u chorych, którzy wymagają leczenia systemowego. W Polsce obecnie w ramach leczenia systemowego refundowanymi opcjami terapeutycznymi są metotreksat, cyklosporyna, acytretyna oraz PUVA.

Zgodnie z powyższym, u chorych wymagających terapii ogólnoustrojowej w pierwszej kolejności zastosowane zostaną wskazane wyżej wymienione opcje leczenia.

W przypadku niepowodzenia tych terapii, a także w przypadku wystąpienia przeciwwskazań bądź braku tolerancji na terapię wyżej wymienionymi lekami, chory po spełnieniu określonych kryteriów kwalifikacji może być włączony do terapii lekami biologicznymi w ramach Programu Lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0).

Jednocześnie należy podkreślić, że Skilarence® będzie stanowił dodatkową, nową opcję terapeutyczną dla chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dostępną przed zastosowaniem leków biologicznych. Ponadto należy zwrócić uwagę na to, że szacowana populacja chorych spełniających kryteria leczenia biologicznego dostępnego w *Programie lekowym leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej* znacząco przewyższa liczbę chorych faktycznie leczonych lekami biologicznymi.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4. Interwencja – fumaran dimetylu

Charakterystyka fumaranu dimetylu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Skilarence®* [17].

Produkt leczniczy Skilarence® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 23 czerwca 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Almirall S.A. Produkt leczniczy Skilarence® dostępny jest w postaci powlekanych tabletek dojelitowych o dawce 30 i 120 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Skilarence®

Kod ATC¹⁸	Kod ATC: L04AX07 ¹⁹ (leki immunomodulujące, inne) [43]				
Działanie leku	Przeciwwzapalne i immunomodulujące działanie fumaranu dimetylu i jego metabolitu fumaranu monometyłu nie zostało w pełni wyjaśnione, ale uważa się, że wynika głównie z interakcji z wewnątrzkomórkowym zredukowanym glutationem komórek bezpośrednio biorących udział w patogenezie łuszczycy. Interakcja z glutationem prowadzi do zahamowania translokacji do jądra i aktywności transkrypcyjnej jądrowego czynnika wzmacniającego transkrypcję łańcucha lekkiego kappa immunoglobulin w aktywowanych limfocytach B (NF-κB). Uważa się, że główne działanie fumaranu dimetylu i fumaranu monometyłu jest działaniem immunomodulującym, wywołującym zmianę w rozkładzie pomocniczych limfocytów T (T helper, Th) z profilu Th1 i Th17 do fenotypu Th2. Dochodzi do zmniejszenia wytwarzania cytokin zapalnych z pobudzeniem zdarzeń proapoptycznych, zahamowaniem proliferacji keratynocytów, zmniejszeniem ekspresji białek adhezyjnych i zmniejszeniem nacieku zapalnego w obrębie płytek łuszczycowych.				
Zarejestrowane wskazanie	Skilarence® jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej.				
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zaleca się rozpocząć leczenie przy użyciu fumaranu dimetylu od małej dawki zwiększanej stopniowo wg schematu przedstawionego poniżej:				
	Tydzień	Liczba tabletek			Całkowita dawka dobową (mg) fumaranu dimetylu
		Rano	Południe	Wieczór	
		Skilarence® 30 mg			
	1	0	0	1	30

¹⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

¹⁹ zgodnie z informacją opublikowaną na stronie WHO jest to nowy kod ATC przyporządkowany fumaranowi dimetylu (1 września 2018 został wyznaczony jako ostateczny termin, do którego możliwe jest zgłaszanie uwag a implementacja do indeksu kodów zostanie przeprowadzona w 2019 roku)

	2	1	0	1	60
	3	1	1	1	90
	Skilarence® 120 mg				
	4	0	0	1	120
	5	1	0	1	240
	6	1	1	1	360
	7	1	1	2	480
	8	2	1	2	600
	≥9	2	2	2	720
		<p>W przypadku gdy chory nie toleruje zwiększonej dawki, można ją okresowo zmniejszyć do poprzednio stosowanej dawki.</p> <p>Gdy leczenie jest skuteczne przed zwiększeniem dawki nie ma potrzeby zwiększania jej, a po uzyskaniu istotnej klinicznie poprawy należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawkowania do wymaganej dawki podtrzymującej.</p> <p>Nie przewiduje się konieczności dostosowywania dawki u chorych w podeszłym wieku, chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym i umiarkowanym oraz z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym i umiarkowanym.</p> <p>Sposób podawania:</p> <p>Produkt leczniczy Skilarence® jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki Skilarence® należy połykać w całości, popijając płynem, podczas posiłku lub bezpośrednio po nim. Otoczka tabletek dojelitowych ma zapobiec podrażnieniu żołądka. Dlatego tabletek nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani żuć.</p>			
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępna w aptece po przepisaniu leku na receptę przez lekarza specjalistę.				
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania ²⁰ .				
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Chorych leczonych produktem leczniczym Skilarence® należy pouczyć o potrzebie zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia.</p> <p>Chorem należy uświadomić, że w pierwszych kilku tygodniach przyjmowania produktu leczniczego Skilarence® może występować nagle zaczerwienienie.</p>				
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<p>Przed rozpoczęciem leczenia i następnie w czasie jego trwania będą wykonywane badania krwi i moczu w celu sprawdzenia, czy nie rozwijają się te powikłania i czy chory może kontynuować przyjmowanie leku. W zależności od wyników tych badań krwi i moczu lekarz może zmniejszyć stosowaną dawkę leku Skilarence® lub przerwać leczenie.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych należą: biegunka (A09), nudności (R11), ból brzucha (R10.4), zaczerwienienie (R23.2), rozdęcie brzucha (R14), leukopenia (D70) i limfopenia (D72.8).</p>				
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Skilarence® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.				

²⁰ lek przeznaczony do podawania pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy

4.1. Estry kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy

Kwas fumarowy (FA – ang. *fumaric acid*), będący kwasem dikarboksylowym, ze względu na swoją polarność charakteryzuje się niską biodostępnością. W celu podniesienia biodostępności wprowadzono w leczeniu następujące estry kwasu fumarowego (FAE, ang. *fumaric acid esters*):

- ⊕ monometylofumaran (MMF);
- ⊕ dimetylofumaran (DMF);
- ⊕ monoetylofumaran (MEF).

Stanowią one jedną z opcji terapeutycznych leczenia systemowego łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Zastosowanie zestryfikowanej formy wpływa również na zmniejszenie występowania działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Zarejestrowany w Niemczech Fumaderm® stanowi połączenie DMF oraz dodatkowych soli wapniowych, magnezowych i cynkowych estru monoetylowego fumaranu. Mechanizm działania DMF i jego aktywnego metabolitu MMF w leczeniu łuszczycy odnosi się głównie do efektów przeciwzapalnych i immunomodulujących wywieranych na limfocyty, keratynocyty i komórki śródbłonna. Uznaje się, iż za efekt ten odpowiada interakcja z wewnątrzkomórkowym zredukowanym glutationem, który indukuje hemoksygenazę-1 (HO-1) oraz hamuje aktywność czynnika transkrypcyjnego NF-κB, co skutkuje zmianą profilu cytokin w kierunku odpowiedzi przeciwzapalnej i antyproliferacyjnej. Obejmuje to redukcję wydzielania cytokin prozapalnych (np. TNF-α, IFN-γ i IL-1), hamowanie proliferacji keratynocytów, hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych (np. ICAM-1 na keratynocytach i komórkach śródbłonna), co zmniejsza gromadzenie się leukocytów w obrębie blaszki łuszczycowej [29, 31].

Dane z badań *in vitro* wskazują, że DMF ma znacznie silniejsze działanie w porównaniu do MEF w hamowaniu proliferacji keratynocytów. W badaniu *Thio 1994* DMF okazał się być najsilniejszym inhibitorem wzrostu, MMF i MEF pośrednimi, natomiast FA i kwas malonowy najmniej skutecznymi inhibitorami wzrostu. DMF stanowi silny, lipofilny prolek, który w jelicie cienkim ulega hydrolizie i saponifikacji do MMF, stanowiącego postać czynną leku, obecną w surowicy [29, 31].

Cytochrom P450 nie bierze udziału w metabolizmie FAEs, co jest korzystne w przypadku występowania chorób współistniejących, gdyż eliminuje ryzyko wystąpienia interakcji na poziomie CYP450 [31].

Podstawą dla rozwoju leku Skilarence[®] (fumaran dimetylu) były badania, które potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leku Fumaderm[®] oraz dowody z przeprowadzonych badań klinicznych (*Nieboer 1989, Nieboer 1990, Ormerod 2004, Rostami Yazdi 2008, Lijnen 2015*), sugerujące, iż DMF jest głównym nośnikiem skuteczności leku i odpowiada za jego aktywność przeciwluszczycową. DMF stanowi jedyny składnik aktywny leku Skilarence[®] i nie zawiera w przeciwieństwie do leku Fumaderm[®] dodatkowych soli MEF. Istotnym jest również, iż ilościowa zawartość DMF w tym produkcie w porównaniu z produktem Fumaderm[®] jest taka sama [29].

Lek Fumaderm[®] jest produktem leczniczym nieposiadającym zgody na dopuszczenie do obrotu w Polsce, natomiast może być sprowadzony z zagranicy na specjalny wniosek złożony do Ministra Zdrowia i wydany choremu w przypadku, gdy jego zastosowanie jest niezbędne do ratowania życia chorego. Warunki wnioskowania określone zostały w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r, nr 45, poz. 271, z późn. Zm.).

Należy podkreślić, że w okresie 01.2012-08.2013 wydanych zostało jedynie 8 zgód na sprowadzenie leku (33 opakowania) [27].

Zważywszy na fakt braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Fumaderm[®] w Polsce, nie stanowi on komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.

5. Komparatory

AOTMiT [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ²¹ w sprawie minimalnych wymagań* [26] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [26] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy opisu problemu zdrowotnego oraz opisu leczenia można stwierdzić, że głównym celem leczenia łuszczycy jest redukcja aktywności choroby i tym samym poprawa jakości życia chorych. Istotne jest długotrwałe utrzymanie efektów leczenia oraz jego bezpieczeństwo. Sposób leczenia zależy od przebiegu choroby, jej aktywności, stopnia nasilenia oraz wpływu na jakość życia.

Przeprowadzono analizę możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych, którymi obecnie leczeni są chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Polsce, a następnie dane te skonfrontowano z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Skilarence® oraz zapisami odnoszącymi się do stosowania u chorych fumaranu dimetylu zawartymi w najnowszych wytycznych klinicznych. Uwzględniono również informacje zawarte w rekomendacji opublikowanej przez NICE w 2017 roku.

Należy podkreślić, że wprowadzenie fumaranu dimetylu do praktyki klinicznej leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie ma na celu zastąpienia żadnego z aktualnie stosowanych leków, lecz uzupełnienie aktualnej praktyki leczniczej o dodatkową opcję leczenia, tym samym odpowiadając na niezaspokojoną potrzebę chorych poprzez wydłużenie ścieżki terapeutycznej. W obecnej sytuacji chory mógłby zostać włączony do Programu, a w przypadku wprowadzenia fumaranu dimetylu do praktyki klinicznej możliwa do zastosowania będzie dodatkowa opcja terapeutyczna jeszcze przed włączeniem do Programu.

²¹ Minister Zdrowia

W przypadku leczenia dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą w polskiej praktyce klinicznej rozpoczyna się od podania leków miejscowych. W przypadku niepowodzenia takiego leczenia stosuje się niebiologiczne leki układowe (systemowe): metotreksat, retinoidy, cyklosporynę lub fotochemioterapię. Wytyczne BAD 2017 zawierają również zalecenia dotyczące stosowania fumaranów, hydroksykarbamidu oraz mykofenolanu mofetylu. Są to jednak opcje terapeutyczne nie stanowiące praktyki klinicznej w Polsce.

W wytycznych europejskich podkreśla się wprowadzenie leczenia biologicznego u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako II linii leczenia, w przypadku, gdy wykorzystano uprzednio systemowe opcje terapeutyczne.

Polskie wytyczne PTD 2018 podkreślają, że leczenie biologiczne powinno zostać wprowadzone u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 metody klasycznej terapii systemowej, włączając w to metotreksat, cyklosporynę, acytretynę czy fotochemioterapię. Należy w tym miejscu pamiętać również o uwzględnieniu istnienia nietolerancji na wymienione leki systemowe lub przeciwwskazań dotyczących ich stosowania.

W Polsce chorzy, którzy byli uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami systemowymi, takimi jak metotreksat (co najmniej 3 miesiące w monoterapii w dawce co najmniej 15 mg/tydzień), retinoidy (co najmniej 2 miesiące w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę), cyklosporyna (co najmniej 3 miesiące w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę) lub fotochemioterapia (co najmniej 3 miesiące), spełniający kryteria umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby, mogą zostać włączeni do Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0). Leczenie w tym programie aktualnie oparte jest na zastosowaniu jednego z 4 dostępnych leków biologicznych: infliksymabu (umiarkowana lub ciężka postać choroby), adalimumabu, etanerceptu lub ustekinumabu (ciężka postać choroby). Dodatkowo iksekizumab otrzymał w listopadzie ubiegłego roku pozytywną rekomendację finansową wydaną przez Prezesa AOTMiT pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.

Uwzględniając zapisy zawarte w ChPL Skilarence®, Programie lekowym oraz zaleceniach klinicznych dotyczących stosowania poszczególnych grup leków, jak również cel wprowadzenia do praktyki klinicznej leku Skilarence® należy uznać, że komparatorami są leki biologiczne: INF, ADA, ETA oraz UST, które stosowane są w

ramach wspomnianego Programu lekowego oraz IKS, który ze względu na pozytywną (warunkową) rekomendację może zostać włączony do powyższego programu.

Komparatorów dla fumaranu dimetylu w analizowanym wskazaniu **nie stanowią**:

- **leki stosowane miejscowo**, ponieważ zasadniczo stosowane są w leczeniu łuszczycy o łagodnym nasileniu, a w przypadku łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie ich równocześnie z terapią systemową;
- **inna terapia systemowa i fototerapia** – skierowana jest do chorych, u których stosowanie wyłącznie terapii miejscowej nie jest skuteczne;
- **sekukinumab, brodalumab, tildriakizumab, alefacept** – leki biologiczne, które aktualnie nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce;
- **BSC** (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające) rozumiane jako zastosowanie niebiologicznej terapii systemowej po terapii lekami biologicznymi (populacja docelowa obejmuje wyłącznie chorych, którzy nie byli uprzednio poddani terapii lekami biologicznymi).

5.1. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym

Komparatorem dla fumaranu dimetylu w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są leki biologiczne stosowane aktualnie w Polsce w ramach Programów lekowych oraz iksekizumab.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę leków biologicznych finansowanych w Polsce w ramach Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)* [25], tj. adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. W niniejszym opracowaniu przedstawiono również charakterystykę iksekizumabu, który otrzymał w listopadzie ubiegłego roku pozytywną rekomendację finansową wydaną przez Prezesa AOTMiT pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.

Tabela 7.
Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)*.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Adalimumab [8]</p> <p>Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 8 września 2008 r.</p>	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.</p>	<p>Produkt Humira® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów; ⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ⊗ osiowa spondyloartropatia; ⊗ łuszczycy zwyczajnej (plackowata) u dzieci i młodzieży; ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów ŁZS; ⊗ ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych; ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna; ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ⊗ zapalenie błony naczyniowej oka. 	<p>Zalecana dawka produktu Humira® dla chorych na łuszczycę jako dawka początkowa adalimumabu u dorosłych chorych wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych chorych wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień.</p>	<p>Adalimumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Etanercept [6] Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) Kod ATC: L04AB01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited Data dopuszczenia do obrotu: 3 lutego 2000 r.</p>	<p>Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów.</p>	<p>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 fotochemioterapię)</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów; ⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ⊗ osiowa spondyloartropatia ⊗ łuszczycowa zapalenie stawów; ⊗ łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży. 	<p>Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel® dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel® należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych chorych należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel®, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: Dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a</p>	<p>Etanercept finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	
Infliksymab [16] Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), Kod ATC: L04AB02	Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. Data dopuszczenia do obrotu: 10 września 2013	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa.	Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia systemowego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i fotochemioterapią. <u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów; ⊗ choroba Crohna u dorosłych; ⊗ choroba Crohna u dzieci; ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów. 	Łuszczycyca – 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. Dawkowanie w programie lekowym: Dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni.	Infliksymab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> .
Ustekinumab [18] Inhibitor interleukin IL-12 i IL-23; Kod ATC: L04AC05	Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40	Produkt 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	Łuszczycyca plackowata – Zalecanym dawkowaniem produktu STELARA jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4	Ustekinumab refundowany jest w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy</i>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009	ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układ u odpornościowego. 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.	stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub fotochemioterapią. <u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łuszczycza plackowata u dzieci i młodzieży; ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów; ⊗ choroba Crohna. 	tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii. Chorzy z masą ciała > 100 kg Dla chorych z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych chorych, produkt podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa Dawkowanie w programie lekowym: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U chorych z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.	plackowatej (ICD – 10 L 40.0).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Iksekizumab [19] inhibitor aktywności IL-17A; kod ATC: L04AC13	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.	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. W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcy typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.	Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka to 160 mg podane 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. W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach 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 tygodni.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat):</p> <p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2). Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:</p> <p>Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz® w tej</p>	Iksekizumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz® u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie produktu leczniczego Taltz® u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe. Sposób podawania Podanie podskórne.</p> <p>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. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz® po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania.</p>	

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla fumaranu dimetylu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);
- ⊕ odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);
- ⊕ aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);
- ⊕ ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS;
- ⊕ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty analizowanego problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu terapii na jakość życia związaną z chorobą) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w jak najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji

jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych, jaką jest łuszczycy plackowata, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [1] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie seria przeglądów systematycznych mających na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przeglądy te zostaną przeprowadzone dla każdego z analizowanych wskaźników.

Prace nad przeglądami będą przebiegały zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [26] oraz zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [23].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem dla leku Skilarence® (fumaran dimetylu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, będzie przeprowadzenie serii przeglądów systematycznych mających na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu względem adalimumabu (ADA), infliksymabu (INF), etanerceptu (ETA), ustekinumabu (UST) oraz infliksymabu (IKS).

Zostaną one wykonane zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [26] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [23].

Pierwszym z serii przeglądów systematycznych (etap I) będzie ten dotyczący zidentyfikowania przeglądów systematycznych przeprowadzonych dla analizowanej interwencji stosowanej u chorych na łuszczycę plackowatą.

Kolejnym etapem analizy (etap II) będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie wszystkich badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Skilarence® w porównaniu z wybranymi komparatorami a w przypadku braku takich badań włączane do analizy powinny być badania dotyczące porównania z jakimkolwiek komparatorem (badania takie będą niezbędne w przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego).

Strategia wyszukiwania dla etapu I i II będzie oparta na schemacie PICOS zdefiniowanym poniżej:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne²²;
- ⊕ **interwencja:** fumaran dimetylu w postaci tabletek doustnych (maksymalna dawka dobową wg ChPL wynosi 720 mg);
- ⊕ **komparatory:**
 - 1) **leki biologiczne** finansowane w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej:
 - ⊕ ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie;
 - ⊕ ETA w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;
 - ⊕ INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;
 - ⊕ UST w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylną, w tygodniu 0 i 4 a następnie co 12 tygodni;
 - ⊕ oraz IKS w dawce 160 mg podane 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.
 - 2) **dowolny**, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory.

²² nieleczeni uprzednio lekami biologicznymi

- ⊕ **punkty końcowe:** punkty kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, tj.:
 - ⊙ jakość życia (skala DLQI);
 - ⊙ odpowiedź na leczenie (skala PASI: PASI-50, PASI-75, PASI-90);
 - ⊙ aktywność choroby (skala BSA, PGA);
 - ⊙ profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:**
 - ⊙ badania **eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
 - ⊙ badania **jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
 - ⊙ badania **obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
 - ⊙ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);

Na podstawie wstępnej analizy dowodów dostępnych dla leku Skilarence[®] stwierdzono, iż z racji braku badań dotyczących bezpośredniego porównania analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów, z dużym prawdopodobieństwem jedyną możliwą opcją porównania tych opcji terapeutycznych będzie przeprowadzenie porównania bądź serii porównań metodami pośrednimi, tj. w oparciu o klasyczne porównanie pośrednie metodą Buchera, bądź zastosowanie metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network metaanalysis*), przy czym bardziej zasadne wydaje się być wykorzystanie możliwości oferowanych przez NMA.

Obecnie jedynym badaniem randomizowanym dla analizowanej interwencji jest badanie *BRIDGE*, w którym lek Skilarence[®] został porównany względem placebo (*superiority*) oraz względem leku Fumaderm[®] (*non-inferiority*). Populacja chorych uczestniczących w tym badaniu w większości nie była uprzednio leczona lekami biologicznymi.

Biorąc pod uwagę fakt, iż Fumaderm[®] nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji, w celu przeprowadzenia metaanalizy sieciowej będzie należało zidentyfikować badania dotyczące porównań poszczególnych leków biologicznych względem placebo (PLC) oraz badania, w których poszczególne leki biologiczne porównano pomiędzy sobą.

Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. W celu odnalezienia badań dla leków biologicznych konieczne będzie wykonanie kolejnych

przeeglądów systematycznych badań dla **adalimumabu**, **etanerceptu**, **infliksymabu**, **ustekinumabu** oraz **iksekizumabu** w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Skilarence® (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Skilarence® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [41] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [26].

²³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skilarence® (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Skilarence® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w

rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach listy aptecznej.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych fumaranu dimetylu w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.5
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 0

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fumaranu dimetylu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje	50
Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT.....	55
[REDACTED]	64
[REDACTED]	64
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Skilarence®	65
Tabela 7. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i>	72
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>.....	88

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Curatoderm® <https://www.leki-informacje.pl/node/53096> (data dostępu: 11.07.2018 r.)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet żel®
http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Daivobet_zel.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprophos®
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyntheum®
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138213/anx_138213_pl.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotrexat-Ebeve®
http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®
<http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Neotigason.pdf> (data dostępu: 11.07.2018 r.)

-
- | | | | |
|---|-----------|-------------|-------------|
| 12. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Otezla® |
| http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 13. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Oxoralen® |
| http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 14. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Protopic®, |
| https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006032911326/anx_11326_pl.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 15. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Remicade® |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 16. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Remsima® |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 17. Charakterystyka | produktu | leczniczego | Skilarence® |
| https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 18. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Stelara® |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 19. Charakterystyka | produktu | leczniczego | Taltz® |
| http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139360/anx_139360_pl.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 20. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Tremfya® |
| https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf (data dostępu 30.07.2018 r.) | | | |
| 21. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Zorac® |
| https://imeds.pl/zorac/g/a7b1:eed5/info/charakterystyka (data dostępu: 11.07.2018 r.) | | | |
| 22. Dane | dotyczące | produktu | Elidel®, |
| http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Elidel/human_referral_000118.jsp (data dostępu 31.07.2018 r.) | | | |

23. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.; https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17 (data dostępu: 18.09.2018 r.)
25. Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.; https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17 (data dostępu: 18.09.2018 r.)
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Problem zdrowotny

27. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 158/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego) we wskazaniach: łuszczycy, ciężka oporna na leczenie łuszczycy z tendencją do erytrodermii, postać erytrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod)
28. Dogra S. Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J* 2016, 7: 471-480
29. EMA, *Skilarence, International non-proprietary name: dimethyl fumarate*. Assessment Report, 2017

30. Gottlieb A. B., Leonardi C., Kerdel F. i in., *Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis*, British Journal of Dermatology 2011, (165): 652-660
31. Jabłecka K., Korzeniowska K., Pawlaczyk M., *Estry kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy*. Farmacja współczesna 2015; 8: 106-110
32. Jabłońska S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008
33. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, 2018; <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> (data dostępu: 11.07.2018 r.)
34. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób skóry dla województwa śląskiego, 2018 http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/18_choroby_skory_województwo_slaskie-1.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
35. Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R. i in., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis*. J Am Acad Der matol 2008; (58): 826-850
36. Naneman-Hirsh A., *Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych chorych na łuszczycę*, Rozprawa doktorska, Poznań 2011
37. Nockowski P., *Łuszczycyca – charakterystyka, możliwości leczenia*
38. Protokoły Nr 39-87 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
39. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej
40. Raciborski F., Samoliński B., Raport Fundacji na rzecz Zdrowego Starzenia się pt. *Konstruktywni. Zdrowi – Aktywni – Konstruktywni*. Warszawa, 2015
41. Thorleifsdottir R., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B., *HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy: A prospective case series*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016; (75): 889-896
42. Van Voorhees, A.S., Fried R. *Depression and Quality of Life in Psoriasis*. Postgraduate Medicine, 2009, 121 (4): 1941-9260

43. WHO, dane o nadanych kodach ATC, https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/ (data dostępu: 6.08.2018 r.)
44. Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX, 2: 123–127
45. 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 Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015, marzec 2015
46. Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., *Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis*, *Int J Rheumatol.* 2012;2012:839425

Wytyczne kliniczne

47. American Medical Association, AMA: *Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis*, 2012 *Arch Dermatol.* 2012;148(1):95-102
48. British Association of Dermatologists, *BAD Topical treatments for psoriasis*, 2017; 1-4
49. British Association of Dermatologists, *BAD Treatments for moderate to severe psoriasis*, 2017; 1-5
50. British Association of Dermatologists, *British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017*
51. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC, 2017
52. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88> (data dostępu: 11.07.2018 r.)
53. National Institute for Health and Care Excellence, *Psoriasis: assessment and management*, Clinical guideline 2012, aktualizacja 2017
54. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, *Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej*, 2018

55. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, *Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna* 2018

Rekomendacje zagraniczne dla fumaranu dimetylu

56. All Wales Medicines Strategy Group, *Dimethyl fumarate (Skilarence®)*, Reference No. 2079, 2017 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2079> (data dostępu: 11.07.2018 r.)

57. East Lancashire Medicines Management Board, *Preparations for eczema and psoriasis*, <http://www.elmmb.nhs.uk/elmmb-formulary/joint-medicines-formulary/13/13-5/> (data dostępu: 11.07.2018 r.)

58. National Institute for Health and Care Excellence, *Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis*, Technology appraisal guidance 2017

59. NHS The Pan Mersey Area Prescribing Committee, *Dimethyl fumarate tablets (Skilarence®)*, 2017

60. Scottish Medicines Consortium, *Dimethyl fumarate 30mg and 120mg gastro-resistant tablets (Skilarence®)*, 2018

61. The Lancashire Medicines Management Group, *Dimethyl fumarate*, 2017 <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/dimethyl-fumarate-2/> (data dostępu: 11.07.2018 r.)

Rekomendacje AOTMiT

62. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

63. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2016, 1-12

-
64. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-17
65. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 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)”, 2015, 1-18
66. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” 2015, 1-15
67. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)", 2013, 1-12
68. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L40.0)”, 2013, 1-9
69. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zakwalifikowania „Leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, 2009, 1-2

-
70. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu” 2013, 1-10
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego., 2011, 1-13