



IGNORANTIA NOCET

Tremfya[®] (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 10.05.2019 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

W dniu 10.05.2019 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.12.2019.KD.9.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna ⊗ Koncepcja analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opis leczenia ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych ⊗ Opis wyboru komparatorów ⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych ⊗ Opis rodzajów i jakości dowodów ⊗ Opis kierunków analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opis leczenia ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych ⊗ Opis interwencji ⊗ Wybór populacji docelowej ⊗ Oszacowanie liczebności populacji ⊗ Opis komparatorów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opis leczenia ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych rekomendacji ⊗ Opis interwencji ⊗ Opis komparatorów

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

<u>Indeks skrótów</u>	5
<u>Streszczenie</u>	8
<u>1. Cel analizy</u>	13
<u>2. Metodyka</u>	13
<u>3. Problem zdrowotny</u>	14
<u>3.1. Łuszczycyca plackowata</u>	14
<u>3.1.1. Definicja i klasyfikacja</u>	14
<u>3.1.2. Etiologia i patogenezą</u>	15
<u>3.1.3. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</u>	17
<u>3.1.4. Epidemiologia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby chorych na łuszczycę</u>	18
<u>3.2. Aktualne postępowanie medyczne</u>	22
<u>3.2.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce</u>	23
<u>3.2.2. Rekomendacje finansowe</u>	50
<u>4. Wybór i oszacowanie wielkości populacji docelowej</u>	65
<u>5. Interwencja – guselkumab</u>	67
<u>6. Komparatory</u>	70
<u>6.1. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym</u>	72
<u>7. Efekty zdrowotne</u>	80
<u>8. Rodzaj i jakość dowodów</u>	82

<u>9. Kierunki analiz</u>	83
<u>9.1. Analiza kliniczna</u>	83
<u>9.2. Analiza ekonomiczna</u>	87
<u>9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</u>	88
<u>10. Załączniki</u>	89
<u>10.1. Projekt programu lekowego</u>	89
<u>10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ</u>	96
<u>11. Spis tabel</u>	97
<u>12. Bibliografia</u>	98

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
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. broad band-UVB – szerokozakresowe UVB
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CHO	ang. <i>chinese hamster ovary</i> – jajniki chomika chińskiego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyA	cyklosporyna A
CYKLO	Cyklosporyna
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 Wenerologii
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
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
GUS	Guselkumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzkie antygeny leukocytarne

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
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> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IGA	ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badaczy
IgG	immunoglobulina G
IKS	iksekizumab
IL	Interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. International Psoriasis Council – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
mAb	ang. <i>monoclonal antibody</i> – przeciwciało monoklonalne
m.c.	masa ciała
MED	ang. <i>minimal erythema dose</i> – minimalna dawka rumieniowa
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MPD	ang. <i>minimal phototoxic dose</i> – minimalna dawka fototoksyczna
MET	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Narodowe Centrum Farmakoekonomiki
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
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> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia)

Skrót	Rozwinięcie
QUALY	ang. <i>quality - adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – pod skórnie
SEK	sekukinumab
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworowej
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
UV	ang. <i>ultra violet</i> – ultra fiolet
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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 Tremfya® (guselkumab) stosowanego w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego 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 (np. acytretyna),

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie guselkumab (Tremfya®) stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący pierwszym lekiem biologicznym działającym wyłącznie na IL-23. Zalecane dawkowanie GUS to 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 8 tygodni. Lek podawany jest w postaci iniekcji podskórnej.

Komparatory

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych są leki biologiczne stosowane w ramach Programu lekowego, tj. ADA, INF i UST a od listopada 2018 roku również SEK i IKS.

W ramach Programu lekowego finansowany jest również etanercept, jednak uznano, iż nie stanowi on komparatora dla guselkumabu, ponieważ aktualnie leczonych tym lekiem jest poniżej 2% spośród chorych zakwalifikowanych do Programu.

Wybór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się m.in. do oceny jakości życia związanej z chorobą (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) i odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami PASI; ang. *Psoriasis Area and Severity Index* – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi), oceny aktywności choroby (m.in. skala BSA; ang. *Body Surface Area* - parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą), oceny nasilenia bólu/świądu w skali VAS (ang. *visual analogue scale* – wizualna skala analogowa) 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. Istotne jest uwzględnienie przewlekłego charakteru analizowanego problemu zdrowotnego, co determinuje potrzebę przedstawienia wyników zarówno w krótkim, jak i jak najdłuższym dostępnym 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 guselkumabu względem wybranych komparatorów finansowanych w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji przeprowadzono badania dotyczące porównania guselkumabu względem 2 z wybranych komparatorów, tj. sekukinumabu i adalimumabu. Prawdopodobnie nie są dostępne badania dotyczące porównania guselkumabu względem pozostałych komparatorów (INF, UST i IKS).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach Programu lekowego.

Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach Programu lekowego.

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 Tremfya® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, 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 Tremfya® (guselkumab) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

Opracowanie dotyczy leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

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:

- ⊕ 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. Łuszczycyca plackowata

3.1.1. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycyca, (ang. *psoriasis*; ICD 10 L40.0) jest przewlekłą, mediowaną przez układ immunologiczny, niezakaźną chorobą skóry o charakterze zapalno-proliferacyjnym, która dotyka około 1-3% populacji [37, 63]. Jej etiologia jest złożona, a przebieg schorzenia oraz jego występowanie uzależnione jest od czynników genetycznych i środowiskowych [44].

Kliniczna klasyfikacja rodzajów łuszczycy obejmuje:

- ⊗ **łuszczycę zwyczajną (plackowatą)** – występującą u około 80-90% chorych. Charakteryzują ją rumieniowate łuski o wielkości od jednego do kilku centymetrów, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry. Zmiany mogą pokrywać prawie całą powierzchnię ciała lub być ograniczone do pojedynczych łusek. Kształt zmian może być okrągły lub owalny, o nieregularnych brzegach. Najczęstsza lokalizacja zmian obejmuje skórę głowy, tułów, pośladki, kończyny, a szczególnie kolana i łokcie [50]. Łuszczycyca plackowata może przybrać postać:
 - ⊗ mało i średnio nasiloną;
 - ⊗ rozległą;
 - ⊗ erythrodermiczną [63];
- ⊗ **łuszczycę krostkową** – występowanie neutrofilii w zmianach łuszczycowych jest typowe ze względu na zapalny charakter choroby, kiedy jednak w warstwie rogowej naskórka zgromadzi się na tyle dużo neutrofilii, że są widoczne gołym okiem, diagnozuje się łuszczycę krostkową, która może przybrać postać uogólnioną lub lokalną [50];
- ⊗ **łuszczycę paznokci** – może być schorzeniem współistniejącym z pozostałymi rodzajami łuszczycy, obejmując paznokcie dłoni (u 50% chorych) lub stóp (u 35%

chorych). Cechują ją zmiany punktowe, rozwarstwienie płytki paznokcia, hiperkeratoza podpaznokciowa czy onycholiza [50];

- ⊕ **łuszczycę stawów.**

3.1.2. Etiologia i patogeneza

Łuszczycza jest chorobą skóry uzależnioną od czynników genetycznych oraz środowiskowych. Dziedziczny charakter tego schorzenia stwierdzono u około 30% osób [63].

Dotychczas odkryto ponad 60 obszarów chromosomalnych związanych z tą chorobą, z czego najważniejszy wydaje się wariant antygeny zgodności tkankowej HLA-Cw*0602 (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne). O jego istotności w patogenezie łuszczycy może świadczyć fakt, że podczas gdy jego częstość występowania w populacji ogólnej wynosi 10-15%, aż 60% chorych na łuszczycę posiada jedną lub dwie kopie tego allelu [60].

Kolejnymi istotnymi czynnikami związanymi z rozwojem tej choroby są zaburzenia immunologiczne oraz czynniki środowiskowe. Zauważono związek pomiędzy stosowaniem niektórych produktów leczniczych, występowaniem obrażeń skórnych, infekcji (zwłaszcza paciorkowcowych) czy zwiększonego poziomu stresu u osób, które zachorowały na łuszczycę [50].

Molekularny mechanizm choroby jest następujący: w odpowiedzi na kontakt z antygenem dochodzi do aktywacji limfocytów T, które inicjują kaskadę komórkową. Powoduje to uwolnienie się cytokin prozapalnych. W zmianach skórnych osób chorych na łuszczycę zaobserwowano zwiększone stężenie Il-23, wpływającej na różnicowanie się, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T (Th-17 i Tc-17) oraz komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, takich jak Il-17A, Il-17F, Il-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. Wskutek tego następuje zwiększona proliferacja i różnicowanie skórnych limfocytów T. Przyczyniają się one do nadmiernego powstawania keratynocytów, a w konsekwencji płatów łuszczycowych. Inhibicja Il-23 spowodowałaby normalizację wytwarzania mediatorów reakcji zapalnej i w konsekwencji hamowanie rozprzestrzeniającego się stanu zapalnego a co za tym idzie zmian łuszczycowych.

Diagnostyka

Łuszczycę diagnozuje się zazwyczaj oceniając morfologię zmian skórnych oraz miejsce ich występowania. W celu wykluczenia innych chorób wykonywane są czasem badania histopatologiczne wycinka skóry. Nie ma jednak specjalistycznych procedur diagnostycznych, które pomogłyby w diagnostyce łuszczycy [65, 74].

W diagnostyce łuszczycy pomocne jest występowanie charakterystycznych objawów:

- ⊕ **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 ścięćczalym naskórkiem [54, 63].

Ocena stopnia nasilenia

Do oceny stopnia nasilenia łuszczycy plackowatej stosuje się trzy następujące wskaźniki (zgodnie z Europejskim Konsensusem dotyczącym leczenia łuszczycy) [74]:

- ⊕ **PASI** (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych [52]. 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 zmian łuszczycowych [63];
- ⊕ **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 [74];
- ⊕ **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 zawierać się w przedziale 0-30. DLQI ≥ 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 [74].

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zmian oraz ich rozległość, wyróżnia się następujące rodzaje łuszczycy plackowatej:

- ⊕ **łuszczycę łagodną** – gdy wskaźnik PASI i/lub BSA >10 , a wskaźnik DLQI ≤ 10 ,
- ⊕ **łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej** – gdy wskaźnik PASI i/lub BSA >10 , a wskaźnik DLQI > 10 . Łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej obejmuje także - niezależnie od rozległości choroby - wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej oraz łuszczycę erytrodermiczną (erytrodermię łuszczycową). Przy wysokich wskaźnikach PASI oraz BSA i jednocześnie niskim wskaźniku DLQI można zakwalifikować chorobę jako ciężką postać łuszczycy.

Obecnie nie istnieją kliniczne parametry pozwalające różnicować pomiędzy postacią umiarkowaną i ciężką. Według niektórych badaczy, ciężką postać łuszczycy można diagnozować przy wskaźniku PASI powyżej 20 [74].

3.1.3. **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Charakterystycznym objawem łuszczycy jest występowanie na skórze czerwonych zmian pokrytych srebrzystą łuską, zmiany powyżej 1 cm nazywane są blaszkami. Ich najczęstsza lokalizacja obejmuje wyprostowaną powierzchnię łokci i kolan, okolice krzyżową oraz owłosioną skórę głowy. Najrzadziej występują na twarzy, jednak mogą pojawiać się na skórze w dowolnym miejscu [54]. Postęp choroby polega na rozrastaniu się grudek, u chorych mogą również wstępować 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”. Mogą także przypominać grzybicę paznokci [54].

Mimo przewlekłego charakteru łuszczycy, cechuje ją występowanie okresów remisji, podczas których zmiany mogą zanikać oraz okresów nasilenia się zmian. Podczas gdy u niektórych chorych zmiany mogą utrzymywać się przez całe życie, u innych mogą wystąpić kilka razy

w roku lub raz na kilka lat. Zarówno długość trwania okresów nawrotu choroby jak i nasilenie tych nawrotów są kwestią indywidualną i trudną do przewidzenia [54].

Przez wiele lat łuszczycę klasyfikowano jako chorobę dermatologiczną, ograniczoną jedynie do skóry. Wraz ze wzrostem ilości dostępnych danych naukowych zauważono jednak, że istnieje szereg schorzeń towarzyszących łuszczycy, przemawiających za traktowaniem jej jako choroby układowej.

Do najczęściej występujących chorób współtowarzyszących łuszczycy zalicza się:

- ⊕ **choroby autoimmunologiczne** – choroba Crohne’a oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Częstość występowania u chorych na łuszczycę jest wyższe o 3,8-7,5 razy niż w przypadku populacji ogólnej [50];
- ⊕ **choroby sercowo-naczyniowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się częstsze występowanie cukrzycy, otyłości czy nadciśnienia tętniczego, co zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo naczyniowych [50];
- ⊕ **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 [50];
- ⊕ **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 [50];
- ⊕ **choroby nowotworowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia chłoniaka [50].

3.1.4. **Epidemiologia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby chorych na łuszczycę**

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.

Występowanie łuszczycy plackowatej na świecie szacuje się na około 2% populacji, podczas gdy w Europie i Stanach Zjednoczonych jest to ok. 1-3% [52, 71]. W Polsce na łuszczycę choruje około 1 mln osób [52], natomiast odsetek chorych leczonych szacuje się na 0,34% populacji polskiej.

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 [48]. Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2014 wynosiła 542,1 tys. osób¹ [49].

Nie zauważono, aby istniał związek pomiędzy występowaniem choroby, a płcią.

Częstość zachorowań na łuszczycę jest większa wśród rasy białej, natomiast najrzadziej przypadki choroby notuje się w krajach azjatyckich i afrykańskich.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia łuszczycy są [33]:

- ⊕ dodatni wywiad rodzinny;
- ⊕ palenie papierosów;
- ⊕ spożywanie alkoholu;
- ⊕ doświadczanie silnego stresu;
- ⊕ przebyte infekcje bakteryjne i wirusowe.

Rozkład nasilenia choroby przedstawia się następująco [58]:

¹ 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

- ⊗ postać łagodna – zmiany obejmują do 3% powierzchni ciała – ponad 60% chorych;
- ⊗ postać ciężka – zmiany obejmują ponad 10% ciała – ok. 8% chorych;
- ⊗ postać umiarkowana – zmiany obejmują 3-10% powierzchni ciała – u pozostałych chorych.

Mimo, że łuszczycyca może rozpocząć się w każdym wieku, szczyt zachorowania na tę chorobę przypada około 22. roku życia (częściej) oraz po 50. roku życia (rzadziej) [54].

Oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w rozdziale 4, w którym przedstawiono wybór populacji docelowej.

Obciążenie chorobą

Jako choroba przewlekła, łuszczycyca, ma znacząco negatywny wpływ na chorych. Badania wykazały, że jakość życia u chorych na łuszczycę jest podobna jak u osób cierpiących na depresję, nadciśnienie, czy nawet niektóre choroby nowotworowe. Wiąże się to zarówno z obciążeniem fizycznym, jak i psychicznym tą chorobą. Oprócz dolegliwości fizycznych (odczuwanie bardzo często bólu, swędzenia, pieczenia, a także krwawienia w miejscach chorobowo zmienionych), chorzy doświadczają zaniżonego poczucia własnej wartości, mają problemy z postrzeganiem siebie, poczucie wstydu i zażenowania w związku ze swoim wyglądem, a także poczucie bycia ocenianym przez środowisko. W konsekwencji, towarzyszą im lęk, depresja, a nawet myśli samobójcze. Obserwuje się również związek pomiędzy zwiększoną ilością spożywanego alkoholu, a stopniem nasilenia łuszczycy.

Koszty bezpośrednie łuszczycy w Polsce szacuje się 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. Należy także pamiętać, że na ogólny finansowy aspekt obciążenia tą chorobą składają się również koszty pośrednie, związane z absenteizmem (nieobecnością chorych w pracy) czy prezenteizmem (nieefektywną obecnością w pracy) [58].

Niezaspokojone potrzeby chorych

Celem leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest redukcja łuszczycowych zmian skórnych, co ocenia się np. na podstawie 90% poprawy wskaźnika PASI (PASI 90) lub całkowite wyeliminowanie zmian łuszczycowych (PASI 100) [35].

Badania wykazały, że istnieje silna korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie a ich jakością życia. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają

zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości ich życia [61, 57, 55]. Wykazano, że spośród chorych osiągających wyniki PASI w przedziale od 75 do 89, 45% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI, co oznacza, że jakość ich życia nie jest upośledzona. W grupie chorych osiągających wynik PASI 90 lub więcej, aż 73% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI [57].

Co ważne, wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak np. depresja. [45, 59, 34, 32]

Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych dostępnych na rynku, większość z nich wpływa na stosunkowo niewielką poprawę stanu zdrowia, tj. tylko 20-57% chorych osiąga 90% poprawę stanu zdrowia. Dlatego też istnieje zapotrzebowanie na terapie, które pomogą osiągnąć wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie, na poziomie PASI 90 i 100 [46].

Dodatkowo, wraz z upływem czasu, odpowiedź pacjentów stosujący terapie biologiczne na leczenie słabnie [46]. Rejestry chorych na łuszczycę odnotowują wysoki odsetek przerwania leczenia w pierwszym roku terapii (aż do 23% chorych) [47, 62]. W kolejnych latach, odsetek chorych rezygnujących z leczenia jest jeszcze większy, wynosząc odpowiednio 44% i 47% w drugim i trzecim roku terapii [51, 36]. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter łuszczycy, aby utrzymać remisję choroby, pacjenci mogą wymagać wielokrotnych zmian terapii w ciągu swojego życia.

Profil bezpieczeństwa dotychczasowo dostępnych opcji terapeutycznych także budzi kontrowersje. Stosowanie w łuszczycy inhibitorów TNF-alfa związane jest z występowaniem ciężkich infekcji, hepatosplenicznego chłoniaka T-komórkowego czy nieczerniakowych nowotworów skóry [38, 40, 41, 42]. Z kolei leczenie z zastosowaniem inhibitorów IL-17 powinno być szczególnie monitorowane w populacji osób z chorobami zapalnymi jelit, które współistnieją u 2,3% chorych na łuszczycę [43, 39].

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie wprowadzenia do praktyki klinicznej kolejnych opcji terapeutycznych, które zapewnią wysoką skuteczność i charakteryzują się korzystnym profilem korzyści do ryzyka.

3.2. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycy przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.2.1 i 3.2.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez krajowe i zagraniczne wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe.

Analiza wytycznych klinicznych oraz rekomendacji finansowych pozwoliła na wyodrębnienie grup leków, które znajdują zastosowanie w leczeniu osób chorych na łuszczycę. Wśród nich wyróżnić należy:

- ⊕ **leki podawane miejscowo** – zalecane są one chorym na łuszczycę plackowatą o łagodnym nasileniu ($PASI \leq 10$ pkt oraz $BSA \leq 10\%$ oraz $DLQI \leq 10$ lub $PASI > 10$ pkt albo $BSA > 10$ oraz $DLQI \leq 10$). Do grupy tej należą: analogi witaminy D₃, miejscowe GKS (glikokortykosteroidy), retinoidy, inhibitory kalcyneuryny. Mogą one być stosowane w monoterapii albo w skojarzeniu ze sobą, lub innymi lekami systemowymi. Leki systemowe powinny stanowić podstawę leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jednakże rekomendowane jest równoczesne stosowanie leków miejscowych;
- ⊕ **fototerapia** – zalecana jest osobom cierpiącym na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego a także u chorych, u których, terapia miejscowa była nieskuteczna bądź zaistniały do niej przeciwwskazania. Fototerapię można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu np. z retinoidami;
- ⊕ **leki systemowe** – zalecane są u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ($PASI > 10$ pkt albo $BSA > 10$ oraz $DLQI > 10$ pkt), bądź u chorych, w przypadku kiedy terapia miejscowa nie wykazała skuteczności. Przykładami leków systemowych są: metotreksat, cyklosporyna i acytretyna. Zastosowanie leczenia systemowego, zwykle powinno zostać skojarzone z równoczesnym stosowaniem leków miejscowych. Jako przykład leczenia systemowego można podać fotochemioterapię, kiedy znaczny obszar zmian, wymusza konieczność stosowania naświetleń na całą powierzchnię skóry, przy czym możliwe jest także miejscowe stosowanie fototerapii;
- ⊕ **leki biologiczne**, które podzielić można na trzy grupy:
 - 1) inhibitory TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czyli czynnik martwicy nowotworu);
 - 2) inhibitory interleukiny IL-12 i IL-23;

3) inhibitory limfocytów T.

Leki biologiczne mają zastosowanie u tych chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby: PASI >10 i/ lub BSA >10% oraz DLQI >10.

Przedstawione powyżej terapie przeanalizowano pod kątem rejestracji poszczególnych leków w rozpatrywanym wskazaniu oraz skontrolowano w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.*, czy podlegają one aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce [25].

Ponadto, w celu określenia udziału poszczególnych leków finansowanych w ramach Programu lekowego analizie poddano *Protokół z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego nr 28 Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej* z dnia 20.11.2018 [28].

Wykazano, że w zakresie wyszczególnionych grup leków, polecanych do stosowania u osób chorych na łuszczycę, w Polsce obecnie finansowane są:

- ⊕ **leki miejscowe:** dipropionian betametazonu (poziom odpłatności: 50%) i kalcypotriol (poziom odpłatności 30%);
- ⊕ **phototerapie:** psoralen podawany doustnie (bądź miejscowo) (poziom odpłatności 30%);
- ⊕ **leki systemowe:** acytretyna, cyklosporyna, metotreksat (opłata ryczałtowa);
- ⊕ **leki biologiczne** adalimumab, infliksymab i ustekinumab (refundowane w ramach Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* (ICD – 10 L 40.0)) (poziom odpłatności: bezpłatne).

W ramach Programu finansowany jest również etanercept, jednak według danych przedstawionych w Protokole nr 28, do leczenia etanerceptem na dzień 20.11.2018 roku zakwalifikowano poniżej 2% chorych spośród wszystkich zakwalifikowanych do udziału w Programie. Rozkład chorych zakwalifikowanych do poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 6.

3.2.1. 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. Istotnym jest, iż guselkumab jest lekiem nowym, zarejestrowanym w listopadzie 2017 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku.

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 łuszczycza plackowata lub tylko młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
NICE	2017 [72]	Leczenie łuszczycy ³
BAD	2017 [68, 69]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
BAD	2017b [67]	Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej
EDF/EADV/IPC	2015 i 2017 [71, 70]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
AMA	2012 [66]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

² AMA (ang. *American Medical Association* – 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 Wenerologii, IPC (ang. *International Psoriasis Council*) – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy

³ Wytyczne z 2012 roku, aktualizowane w 2017 roku

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTD ⁴	2018 [73]	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
PTD	2018 [74]	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, 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);
- ⊕ **fototerapii w tym: fotochemioterapii (PUVA)** – z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów, fototerapia wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB. Jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona w wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami

⁴ Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

systemowymi. Ocenia się, że zastosowanie fototerapii umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4-6 tygodniach leczenia;

⊕ **leków systemowych (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):**

- ⊕ 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 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 w 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 HIV (PTD 2018 - część II).

- ⊕ **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);

⊕ **leki biologiczne**

- ⊕ **inhibitory TNF-alfa** – 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, etanercept oraz infliksymab (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 (iksekizumab⁵ , sekukinumab (SEK), ustekinumab)** – u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których leczenie lekami systemowymi okazało się nieskuteczne, bądź stwierdzono przeciwwskazania lub brak tolerancji (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, PTD 2018 - część II). Wg wytycznych AMA, UST może być stosowany jako pierwszy wybór w leczeniu systemowym (AMA 2012).

Guselkumab został zarejestrowany 10.11.2017 roku, w związku z czym nie został wskazany w większości wytycznych jako jedna z opcji leczenia biologicznego możliwa do zastosowania u chorych na łuszczycę plackowatą, jednak wskazuje się, że jest to pierwszy lek działający tylko na IL-23, cechujący się wysoką skutecznością i porównywalnym do pozostałych leków biologicznych profilem bezpieczeństwa [26]. W związku z tym uznano za zasadne wnioskować, iż należy go rozpatrywać łącznie z pozostałymi lekami biologicznymi (szczególnie z inhibitorami IL-12, IL-17 i IL-23).

Należy podkreślić, iż w najnowszych *Rekomendacjach diagnostyczno-terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* (PTD 2018 – część II) dotyczących leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wskazuje się guselkumab jako nowy inhibitor interleukiny 23, który trafi do praktyki klinicznej leczenia łuszczycy w Polsce. Wskazano, że lek ten cechuje się wysoką skutecznością.

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

Wytyczne zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli.

⁵ W europejskich wytycznych EDF/EADV/IPC nie wydano zaleceń do IKS, w dokumencie podkreślono jednak, że zostanie on uwzględniony przy następnej aktualizacji wytycznych;

Tabela 4.
Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	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. W ramach terapii miejscowej łuszczycy plackowatej skóry nieowłosionej eksperci PTD rekomendują:</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 (<i>ang. ultra violet</i> – ultra fiolet) , gdyż promieniowanie to prowadzi do unieczynnienia D₃; ⊗ cygnolinę; ⊗ pochodne witaminy D₃ (kalcypotriol) 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 dużopowierzchnię 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 kalcypotriol poziom odpłatności: 30%</p> <p>Tazaroten, takalcytol, pimekrolimus, takrolimus – brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy</p>

⁶ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	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 łagodnej 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], takrolimus (Protopic®) [14] - wskazane w leczeniu</p>	
PTD 2018 (część II)	<p>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.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
BAD 2017	<p>Terapię miejscową u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej zaleca się w skojarzeniu z fototerapią, lekami systemowymi oraz biologicznymi.</p> <p>Wytrwałe leczenie terapią miejscową może być rozważone w przypadku niepowodzenia leczenia przy użyciu przynajmniej dwóch różnych leków biologicznych (Siła rekomendacji: słaba).</p>	atopowego zapalenia skóry	
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	<p>Leki miejscowe zalecane są w leczeniu łuszczycy plackowatej:</p> <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	<p>Terapia miejscowa powinna być zaproponowana chorym jako leczenie pierwszego wyboru.</p> <p>Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ kortykosteroidów; ◦ witaminy D; ◦ pochodnych witaminy D; ◦ ditranolu i preparatów smołowych. <p>Wybór preparatów spośród terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania, jak również umiejscowienie oraz rozległość zmian chorobowych.</p> <p>Ekspertci NICE zwracają uwagę, iż ciągłe stosowanie silnych i bardzo silnych kortykosteroidów może wywołać:</p> <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. <p>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 łuszczycy, należy stosować nie dłużej niż 8 tygodni, a silne kortykosteroidy nie dłużej niż 4 tygodnie.</p>		
BAD 2017	<p>Wedle opinii ekspertów BAD, terapia miejscowa jest głównie stosowaną formą leczenia łuszczycy. Rekomendowane jest stosowanie następujących leków miejscowych u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o łagodnym nasileniu</u>:</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<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; ⊕ 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; ⊕ 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>		
AMA 2012	Terapię miejscową zaleca się jako leczenie wspomagające u chorych na <u>łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej</u> .		
Fototerapia			
PTD 2018 (część I)	Fototerapia zalecana jest w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Może być stosowana w skojarzeniu z lekami miejscowymi.	Oxsoralen® (metoksalen) [13]	Metoksalen – lek

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<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>	wskazany jest w leczeniu bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej.	finansowany w 30%
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 zastosowanie fototerapii umożliwi uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4-6 tygodniach leczenia.</p> <p>W przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce lub stopy.</p> <p>Dawkowanie promieniowania zależy od minimalnej dawki rumieniowej (MED., ang. <i>minimal erythema dose</i>) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (MPD, ang. <i>minimal phototoxic dose</i>) dla PUVA, określonej przed rozpoczęciem leczenia. Dopuszczalny jest także dobór dawki na podstawie fototypu skóry chorego, ale wówczas zaleca się ściślejsze monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii.</p> <p>W trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być przeprowadzana nie rzadziej niż co 8-10 naświetlań.</p> <p>W przypadku PUVA najczęściej podaje się psoraleny doustnie, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa substancji fotoczułujących – w postaci kąpieli (tzw. bath-PUVA, stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l) albo roztworu lub kremu (stężenia psoralenów: 0,005-1%). Naświetlania powinny być wykonywane 3 razy w tygodniu. Połączenie fototerapii lub fotokemoterapii z retinoidami (acytretyną) umożliwi poprawę skuteczności leczenia i zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez chorego. Nie stwierdzono, aby stosowanie fototerapii w okresie</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>remisji przyczyniało się do wydłużenia okresu jej trwania. Z tego powodu po uzyskaniu remisji klinicznej fototerapia powinna zostać przerwana. Nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12. roku życia.</p> <p>W czasie naświetlań chorzy powinni stosować właściwą ochronę przed UV oczu i okolicy anogenitalnej. W przypadku PUVA chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenów (ok. 8 godz.) 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 kancerogenezy skórnej, przyspieszone fotostarzenie skóry, uszkodzenie narządu wzroku, a w przypadku PUVA także rogowacenie indukowane PUVA (tzw. PUVA-keratoses) oraz tzw. PUVA-lentigines. <p>Podczas kwalifikowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergiczy. 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>Zaleca się stosowanie jej u chorych na łuszczycę plackowatą:</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) 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>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<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-metoksypsolarenu lub 8-metoksypsolarenu, zalecana szczególnie u chorych z wirusem HIV. 		
<i>NICE 2017</i>	<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>		
<i>AMA 2012</i>	<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 fotokemioterapię. 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 psolarenow w postaci kąpieli jest zalecana tylko gdy korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>W ramach fototerapii stosuje się:</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ fotokemioterapia (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>) – fotokemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsoralenu lub 8-metoksypsoralenu 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. Psoralen może być podawany doustnie i jest generalnie dobrze tolerowany i wysoce skuteczny. U osób o jasnej karnacji terapia z użyciem fotokemioterapii 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 fotokemioterapii 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. ⊕ dimetylan fumaranu ⊕ 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>Metotreksat [10] wskazany jest w najcięższej, odpornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycą stawową).</p> <p>Wskazania rejestracyjne:</p> <p>Cyklosporyny [7] obejmują leczenie</p>	<p>Metotreksat, cyklosporyna, acytretyna – leki finansowane za opłatą ryczałtowa;</p> <p>Dimetylan fumaranu - brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
PTD 2018 (część II)	<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>Do zalet metotreksatu należą: niska cena, łatwość stosowania (raz w tygodniu), stosunkowo dobra tolerancja i skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycy stawowej). 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, <i>alveolitis</i>, mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, poronienia, bezpłodność, łysienie.</p> <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>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 postacię łuszczycy.</p> <p>Dimetylan fumaranu (Skilarence®) [17] wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<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. 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 rozważyć 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) umożliwi osiągnięcie szybszej poprawy klinicznej, z reguły już po 3-4 tygodniach. Ok. 30% chorych osiąga PASI90.</p> <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</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	<p style="text-align: center;">Populacja oraz przykładowe leki / terapie</p>		
	<p>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 skutecznie stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dawka terapeutyczna wynosi 0,3-1 mg/kg m.c./dobę. Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z PUVA (tzw. Re-PUVA) lub UVB (Re-UVB). 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, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), które zależne są od dawki leku i z różnym nasileniem występują niemal u wszystkich chorych; zaburzenia widzenia (ślepotą zmierzchowa) 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 zwykłej 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>		
<p>BAD 2017</p>	<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; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ 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>		
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; ⊕ cyklosporyny – 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 podskórnym. 		
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>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<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 przeciągu 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 MET, 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 ⊕ rozważają poczęcie dziecka (zarówno mężczyźni i kobiety) a terapia systemowa jest nieunikniona. <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 MET 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, 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>jest teratogeny, w związku z tym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas terapii zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Po odstawieniu terapii metotreksatem, mężczyźni powinni stosować antykoncepcję przez 3. miesiące, natomiast kobiety co najmniej podczas jednego cyklu owulacyjnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ cyklosporyna – lek stosowany często jako pierwsza linia leczenia <u>łuszczycy erytrodermicznej</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)			
PTD 2018 (część II)	<p>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>	<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</p>	<p>Obecnie apremilast nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
EDF/EADV/IP C 2017	<p>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.</p>		
BAD 2017	<p>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.</p>		
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. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
		wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub fotochemioterapii	
Inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne)			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
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. 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>Inflixymab – 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 inflixymab powoduje istotną poprawę jakości życia już w 10. tygodniu terapii. Leczenie inflixymabem 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>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> <p>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>	<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 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,</p>	<p>Adalimumab, etanercept i inflixymab finansowane są w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></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, a choroba ma duży wpływ na</u></p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>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 łuszczycowe zapalenie stawów (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 podskórnym), rozważany również jako I linia leczenia u chorych z artropatią łuszczycową (Siła rekomendacji: mocna); ⊗ etanercept (podawany podskórnym). <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>	<p>metotreksat lub fotochemioterapię.</p> <p>Infliksymab (Remsima®) [16] 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 fotochemioterapię.</p>	
EDF/EADV/IP C 2015 i 2017	<p>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 tolerancji na nie. Zaleca się stosowanie adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu).</p> <p>Etanercept jest lekiem biologicznym zalecanym u kobiet w ciąży z ciężką łuszczycą plackowatą (Siła rekomendacji: słaba).</p>		
NICE 2017	<p>U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytrynę, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumabu i etanerceptu u chorych na łuszczycę plackowatą <u>o ciężkim nasileniu</u> definiowaną jako wynik w skali PASI≥10 oraz DLQI≥10; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ infliksymabu u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>bardzo ciężkim nasileniu</u>, definiowaną jako wyniki w skali PASI\geq20 oraz DLQI\geq18. <p>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.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <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	<p>Chorzy z przewlekłą <u>łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u> mogą być leczeni lekami biologicznymi takimi jak:</p> <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 podskórnie, 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 podskórnie 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 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>Ustekinumab (Stelara®) [18] jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy</p>	<p>Ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab refundowane są w ramach programu</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<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>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,</p>	<p>lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></p> <p>Guselkumab oraz tildrakizumab nie są aktualnie</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	<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 których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest ono 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 się 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 częstości (Siła rekomendacji: mocna).</p>	<p>metotreksatem i fotochemioterapią.</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]</p> <p>jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.</p> <p>Tildrakizumab (Ilumetri®) [9] jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów</p>	<p>finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>BAD 2017</p>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	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.	kwalifikujących się to terapii ogólnoustrojowej. Guselkumab (Tremfya®) [20] jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.	
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 o <u>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 (ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4) 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 ciężkim, którzy przestali reagować	Alefacept nie jest finansowany z budżetu państwa.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ⁶	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [25]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
		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 nie 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.

3.2.2. Rekomendacje finansowe

3.2.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 6 dokumentów.

Lek	Organizacja ⁷	Rok wydania
Guselkumab	CADTH	2018 [76]
	IQWiG	2018 [80]
	NICE	2018 [78]
	NCPE	2018 [77]
	PBAC	2018 [79]
	AWMSG	2017 [75]

Odnalezione dokumenty opisują aktualne rekomendacje dotyczące finansowania guselkumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Pozytywne rekomendacje wydane zostały w roku 2018 przez CADTH, IQWiG, NICE oraz NCPE. Dotyczyły one głównie populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA) lub wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wystąpiła nietolerancja na tą terapię. W rekomendacji wydanej przez CADTH podkreślono, że refundacja będzie zbliżona do innych leków biologicznych finansowanych w analizowanym wskazaniu.

Z kolei negatywna rekomendacja została wydana przez PBAC w 2018 r. Dotyczyła ona populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Głównym powodem wydania negatywnej rekomendacji było uznanie przez wnioskodawcę ustekinumabu jako głównego

⁷ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

komparatora dla guselkumabu, podczas gdy guselkumab może zastąpić każdy z leków biologicznych refundowanych w analizowanej populacji.

Wniosek o wydanie przez AWMSG w 2017 roku rekomendacji dla guselkumabu został odrzucony na podstawie kryteriów opublikowanych przez NICE. W czasie rozpatrywania 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 guselkumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Guselkumab	CADTH 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii	<p>Rekomendacja: Guselkumab jest rekomendowany zgodnie z następującymi zasadami</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ refundacja będzie zbliżona do innych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; ⊕ w przypadku nieskuteczności GUS po 16 tygodniach leczenie będzie przerywane. <p>Skuteczność jest definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 90% redukcja w skali PASI w odniesieniu do wartości na początku leczenia i/lub ⊕ wynik 0 lub 1 w skali IGA (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badaczy). <p>Koszty związane z refundacją GUS nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki badań klinicznych <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> wykazały, że guselkumab istotnie statystycznie i klinicznie wpływa na poprawę jakości życia w skali DLQI w porównaniu zarówno do placebo, jak i adalimumabu po 16 tygodniach terapii. Wykazano również wyższą skuteczność w porównaniu do adalimumabu w uzyskaniu wyniku 0 lub 1 w skali IGA oraz PASI 90 w 16. tygodniu. Badanie <i>NAVIGATE</i> wykazało, że chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na ustekinumab po zmianie leku na guselkumab statystycznie istotnie częściej uzyskiwali wynik 0 lub 1 w skali IGA oraz poprawę o co najmniej 2 punkty w porównaniu do chorych, którzy kontynuowali terapię ustekinumabem. Profil bezpieczeństwa guselkumabu był zbliżony do adalimumabu.</p>
	IQWiG 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,	Komitet zarekomendował finansowanie guselkumabu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			będący kandydatami do terapii systemowej	<p>Pozytywne rekomendacje zostały wydane na podstawie wykazania wyższych korzyści ze stosowania GUS względem wybranych komparatorów w następujących podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ w porównaniu względem estru kwasu fumarowego lub cyklosporyny lub fototerapii lub sekukinumabu w populacji chorych będących kandydatami do terapii systemowej; ⊕ w porównaniu z adalimumabem, infliksymabem, sekukinumabem lub ustekinumabem w populacji chorych, którzy wykazali nieadekwatną odpowiedź na leczenie na terapię systemową, w tym cyklosporynę, metotreksat lub fotochemioterapię, lub u których terapie te były przeciwwskazaniem lub nietolerowane
	NICE 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>REKOMENDACJA: Guselkumab uzyskał rekomendację NICE u chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu (PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA lub wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wystąpiła nietolerancja na tą terapię. Podmiot odpowiedzialny zapewnił dostarczenie leku z rabatem wynikającym z uzgodnionego programu dostępu chorych do leczenia. Należy przerwać terapię GUS jeśli w czasie 16 tygodni u chorego nie zostanie osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie, za którą uznaje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 75% redukcję w skali PASI lub ⊕ 50% redukcję w skali PASI oraz 5-punktową redukcję w skali DLQI w stosunku do wartości początkowych. <p>Jeśli guselkumab zostanie uznany zarówno przez chorych jak i lekarzy za jeden odpowiednich leków, należy zdecydować o podjęciu terapii najtańszym z nich.</p> <p>UZASADNIENIE: W badaniach klinicznych <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> wykazano, że podanie guselkumabu istotnie statystycznie wpływa na</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>poprawę odpowiedzi PASI w porównaniu z adalimumabem oraz placebo zarówno po 16, jak i 24 tygodniach.</p> <p>Na podstawie NMA wykazano, że w osiągnięciu odpowiedzi PASI75 guselkumab był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż inne inhibitory TNF-α (adalimumab, etanercept, infliksymab). Wykazano także jego statystycznie istotnie lepsze wyniki w osiągnięciu PASI75 w porównaniu z sekukinumabem oraz brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności w porównaniu z iksekizumabem.</p>
	NCPE 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej	W kwietniu 2018 roku, w wyniku niejawnych negocjacji cenowych zarekomendowano refundację GUS.
	PBAC 2018	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim.	PBAC opublikował opinię, w której nie rekomenduje stosowania GUS w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu. Uznano, że wybór ustekinumabu jako głównego komparatora dla GUS był niewłaściwy a jednocześnie wskazano, iż każdy z leków biologicznych aktualnie refundowanych w ramach PBS może zostać zastąpiony przez GUS a tym samym stanowić dla niego komparator.
	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).

3.2.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji oraz opinii i stanowisk (w przypadku braku rekomendacji) 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 [81]
Cosentyx® (sekukinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2016 [54]
Humira® (adalimumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2015 [83] 2013 [87]
Remsima® (infliksymab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2015 [84]
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2015 [85] 2012 [89]
Enbrel® (etanercept)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	2013 [86]
Adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi”	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	2011 [90]
„Leczenie łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	2009 [88]

Odnaleziono 10 rekomendacji wydanych przez Prezesa AOTMiT. Wśród odnalezionych dokumentów, cztery rekomendacje są negatywne. W rekomendacji z 2016 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem. Negatywne rekomendacje dla ADA, INF i UST dotyczyły zmian zasad finansowania tych leków w ramach Programu lekowego. Produkt

Humira® (adalimumab) nie jest rekomendowany przez Prezesa AOTMiT w 2015 roku z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab. Prezes AOTMiT w rekomendacji z 2015 roku nie rekomenduje objęcia refundacją Remsima® (infliksymab) uzasadniając swoją decyzję tym, że proponowana zmiana stanowiłoby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu. W dokumencie z 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje również objęcia refundacją produktu Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0, ze względu na brak dowodów klinicznych potwierdzających skuteczne działanie ustekinumabu w objętym wnioskiem horyzoncie czasowym.

Wśród odnalezionych dokumentów odnaleziono sześć pozytywnych rekomendacji finansowych. Prezes AOTMiT w rekomendacji z 2017 r. rekomenduje objęcie iksekizumabu (Taltz®) refundacją, wskazując jednak na konieczność wprowadzenia zmian dotyczących instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli osiągnąć efektywność kosztową terapii. W rekomendacji z dnia 28.01.2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację dla leku 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)". Produkt leczniczy Humira® (adalimumab) uzyskał pozytywną rekomendację wydaną przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku, dotyczącą objęcia refundacją chorych na łuszczycę ciężką w programie lekowym "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)". Prezes AOTMiT w dokumencie z 2012 roku uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® dla chorych na łuszczycę ciężką ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu". W dokumencie 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 iksekizumabu 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® (sekukinumab), 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.</p> <p>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.</p> <p>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 monitorowania pacjentów.</p>
Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną i ciężką	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Medycznych i Taryfikacji, 2015			<p>infuzji, EAN⁸: 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> <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.</p>

⁸ EAN (ang. *European Article Number*) – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2012	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 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 fiołka 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 Technologii Medycznych, 2013	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 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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<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 pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia systemowego.</p>
<p>Leczenie Łuszczycy lekami biologicznymi. Enbrel® (etenercept), 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® (etenercept), 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> <ol style="list-style-type: none"> kwalfikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia; kwalfikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne; zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<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>

4. Wybór i oszacowanie wielkości populacji docelowej

Populację docelową dla guselkumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tremfya®*, stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego Tremfya® dotyczy objęcia guselkumabu refundacją w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia chorych na łuszczycę plackowatą. W ramach tego Programu finansowane są takie leki biologiczne jak adalimumab, infliksymab, etanercept oraz ustekinumab oraz od listopada 2018 roku również SEK i IKS, spośród których komparatorami dla GUS są ADA, INF, UST, SEK i IKS. Projekt Programu przedstawiono w załączniku, w rozdziale 10.1., natomiast opis wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 6.

W związku z powyższym populację docelową dla guselkumabu stanowią będą chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniający kryteria kwalifikacji do przedmiotowego Programu lekowego.

[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]

9 [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Szczegółowy opis przeprowadzenia kalkulacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia, stanowiącej część składową niniejszego raportu.

5. Interwencja – guselkumab

Charakterystyka guselkumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Tremfya®* [12].

Produkt leczniczy Tremfya® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 10 listopada 2017 roku [23]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt leczniczy Tremfya® dostępny jest w postaci 45 mg roztworu do wstrzykiwań (każda ampułkostrzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 0,5 ml roztworu).

Guselkumab stanowi pierwszy w swojej klasie lek biologiczny selektywnie blokujący IL-23. Dane z badań nad lekiem potwierdzają szczególną rolę IL-23 w patogenezie łuszczycy plackowatej. Dzięki celowanemu działaniu, guselkumab niemal całkowicie eliminuje łuszczycowe zmiany na skórze (82,1 % chorych osiąga PASI 90 w 100 tygodniu terapii), będąc przy tym lekiem stosunkowo bezpiecznym, nie powodującym nowych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem. [26, 53]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Tremfya®

Kod ATC¹⁰	Kod ATC: L04AC16 [31] (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin).
Działanie leku	<p>Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb, ang. <i>monoclonal antibody</i>) skierowanym przeciwko interleukinie 23 (IL-23), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. <i>chinese hamster ovary</i>) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.</p> <p>Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T (np. Th17 i Tc17) i komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. U ludzi selektywne blokowanie IL-23 prowadziło do normalizacji wytwarzania tych cytokin.</p> <p>U chorych z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach <i>in vitro</i>, GUS hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 napowierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. GUS wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Tremfya® jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka GUS wynosi 100 mg s.c. (łac. <i>subcutem</i> – podskórnie) w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat)</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Tremfya® w tych populacjach chorych. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie podskórne. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.</p> <p>Za zgodą lekarza po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać GUS. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad chorym. Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości produktu leczniczego Tremfya®, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya” dołączonej do opakowania.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępna w ramach Programu lekowego (projekt Programu przedstawiono w załączniku, w rozdziale 10.1)
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Tremfya® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

¹⁰klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorych leczonych GUS należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u chorego istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, chory powinien być ściśle monitorowany, a GUS nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya® i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.</p> <p>Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania GUS w czasie ciąży. Należy podjąć decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku, czy też przerwać leczenie GUS, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Tremfya® dla matki.</p> <p>GUS nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Tremfya® jest oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działaniom niepożądane.</p> <p>W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.</p> <p>GUS może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać podawania leku chorym z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii GUS należy ocenić, czy chory nie jest zakażony gruźlicą. Chorzy, którzy otrzymują produkt leczniczy Tremfya®, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed podaniem GUS należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania leku.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia GUS należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać żywych szczepionek równocześnie z GUS. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub inaktywowane szczepionki u chorych otrzymujących GUS. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Tremfya® powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z ChPL właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.</p> <p>Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych podczas stosowania GUS należy zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Tremfya® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Tremfya® [20]

6. 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 MZ (Ministra Zdrowia) w sprawie minimalnych wymagań* [29] 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) [30] 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 opcji terapeutycznych, którymi leczeni są chorzy na łuszczycę plackowatą w Polsce, a następnie dane te skonfrontowano z zapisami wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Tremfya®, zapisami odnoszącymi się do guselkumabu zawartymi w najnowszych wytycznych i rekomendacjach oraz danymi na temat liczby chorych leczonych w ramach Programu lekowego poszczególnymi lekami, pochodzącymi z Protokołu z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego nr 28 Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej.

Istotnym jest, iż celem wprowadzenia guselkumabu do praktyki klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanego do ciężkiego jest rozszerzenie możliwości terapeutycznych u chorych na łuszczycę plackowatą o kolejną, skuteczną opcję leczenia.

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 leki układowe (systemowe): metotreksat, retinoidy, cyklosporynę lub psoralen i światło ultrafioletowe A (metoda PUVA). Grupa chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancja tych leków stanowi populację docelową dla guselkumabu.

Chorzy, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 metody klasycznej terapii układowej takie 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 metoda PUVA (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 oparte jest na zastosowaniu jednego z dostępnych leków biologicznych: infliksymabu (umiarkowana lub ciężka postać choroby), adalimumabu, etanerceptu lub ustekinumabu (ciężka postać choroby). Od listopada 2018 roku są to również sekukinumab i iksekizumab (ciężka postać choroby). Należy podkreślić, że etanercept jest stosowany tylko u poniżej 2% chorych, co przekłada się na najmniejszy spośród wszystkich leków biologicznych udział w rynku.

Uwzględniając zapisy Programu lekowego, zalecenia kliniczne dotyczące ich stosowania, zapisy zawarte we wniosku refundacyjnym oraz rozkład chorych leczonych w Programie poszczególnymi lekami należy uznać, że komparatorami dla guselkumabu są: INF, ADA oraz UST a od listopada 2018 roku (tj. po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) w związku z wejściem w życie nowej wersji Programu lekowego, również SEK i IKS.

Komparatorów dla guselkumabu 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;
- terapia systemowa i fototerapia – skierowana jest do chorych, u których stosowanie wyłącznie terapii miejscowej nie jest skuteczne. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla guselkumabu terapia systemowa nie może stanowić dla niego komparatora, gdyż wskazanie to zakłada zastosowanie analizowanej interwencji po wykorzystaniu wszystkich możliwych opcji leczenia z zastosowaniem takich leków jak metotreksat, cyklosporyna, retinoidy czy też psoralenu i światła ultrafioletowego A

(PUVA). Należy podkreślić, że wskazanie rejestracyjne uwzględnia tu zarówno chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, jak i tych, u których leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego;

- alefacept – lek biologiczny aktualnie nie objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce;
- etanercept – lek finansowany w ramach Programu lekowego u bardzo małej liczby chorych (poniżej 2%).

6.1. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym

Komparatorami dla guselkumabu w analizowanym wskazaniu są leki biologiczne stosowane aktualnie w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej, tj. ADA, INF i UST oraz uwzględnione w najnowszej wersji Programu lekowego obowiązującego od listopada 2018 roku – SEK i IKS.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę wszystkich leków biologicznych finansowanych w Polsce w ramach Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)* [27], tj. zarówno komparatorów dla guselkumabu (adalimumabu, infliksymabu, ustekinumabu oraz sekukinumabu i iksekizumabu), jak i etanerceptu, który nie został wyznaczony jako komparator.

Tabela 6.
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>Łuszczycza zwyczajna (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</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 (RZS); ⊕ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS); ⊕ osiowa spondyloartropatia; ⊕ łuszczycza zwyczajna (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; 	<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
			⊕ zapalenie błony naczyniowej oka.		
Infliksymab [16] Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα), 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.	Łuszczycza 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 ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) <u>Pozostałe wskazania:</u> ⊕ RZS; ⊕ choroba Crohna u dorosłych; ⊕ choroba Crohna u dzieci; ⊕ wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ⊕ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK); ⊕ ŁZS.	Łuszczycza – 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 Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym	Łuszczycza plackowata 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 stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną,	Łuszczycza plackowata – Zalecany dawkowaniem produktu Stelara® jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia	Ustekinumab refundowany jest w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> .

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>IL-12Rβ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu 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.</p>	<p>metotreksatem (MET) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ łuszczycy plackowata u dzieci i młodzieży; ⊕ łuszczycowe zapalenie stawów; ⊕ choroba Crohna. 	<p>terapii.</p> <p>Chorzy z masą ciała > 100 kg</p> <p>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</p> <p>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.</p>	
<p>Etanercept [6] Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited Data dopuszczenia do</p>	<p>Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o</p>	<p>Łuszczycy zwyczajna (plackowata) Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do</p>	<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</p>	<p>Etanercept finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy</i></p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>nowotworów alfa (TNF-α) Kod ATC: L04AB01</p>	<p>obrotu: 3 luty 2000 r.</p>	<p>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>leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA)</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ RZS; ⊕ MIZS; ⊕ osiowa spondyloartropatia ⊕ ŁZS; ⊕ łuszczycy zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży. 	<p>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 podskórnym lub 50 mg raz w tygodniu. 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.</p>	<p>plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Iksekizumab [19] inhibitor aktywności IL-17A; kod ATC: L04AC13</p>	<p>Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.</p>	<p>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.</p>	<p>Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.</p>	<p>Dawkowanie 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. Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2). Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona. Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz® w tej grupie pacjentów. Nie można</p>	<p>Iksekizumab 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>określić zalecanej dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>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.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Taltz® u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe. Sposób podawania</p> <p>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 wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania.</p>	
<p>Sekukinumab [2] inhibitor aktywności IL-17A; kod ATC: L04AC10</p>	<p>Data dopuszczenia do obrotu: 14.01.2015 r., Novartis Europharm Limited</p>	<p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.</p>	<p>Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p>	<p>Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej odpowiedzi po okresie do 16 tygodni leczenia. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni.</p>	<p>Sekukinumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p>

7. 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, HRQoL*).

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

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

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (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 guselkumabem 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 łuszczycyca plackowata, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

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 dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. 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.

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* [29] oraz zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [24].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie serii przeglądów systematycznych mających na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo guselkumabu względem wybranych komparatorów w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Zostaną one wykonane 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* [29] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [24].

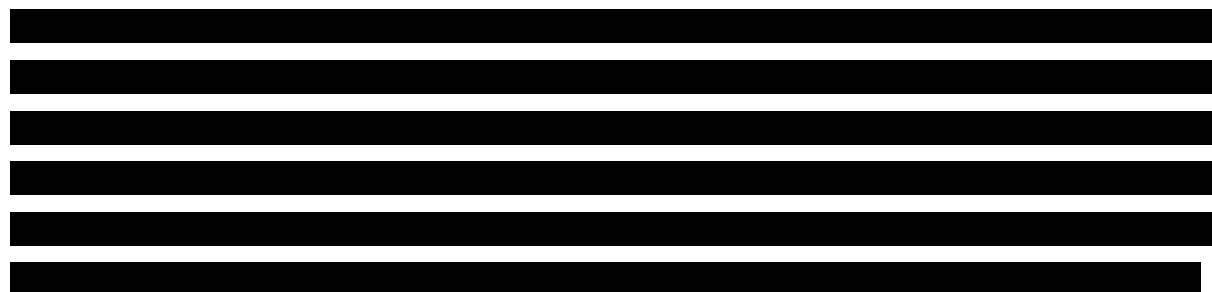
Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊕ dorośli;
 - ⊕ łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10);
 - ⊕ chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA);
 - ⊕ lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod;
 - ⊕ lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie;
 - ⊕ lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.
- ⊕ **interwencja:** guselkumab s.c. (dawkowanie zgodne z ChPL Tremfya®, tj. 100 mg w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni);

⊕ **komparatory:**

- ⊕ leki biologiczne finansowane w Polsce w ramach Programów lekowych leczenia łuszczycy plackowatej¹¹:
 - ⊕ ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie;
 - ⊕ INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;
 - ⊕ UST w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;
 oraz
 - ⊕ ETA s.c. w dawce 50 mg co tydzień lub 2 razy po 25 mg na tydzień lub w uzasadnionych przypadkach 50 mg dwa razy w tygodniu;
 oraz
 - ⊕ SEK s.c. w dawce 300 mg (w postaci 2 iniekcji po 150 mg) w tyg. 0, 1, 2 i 3 a następnie co 3 miesiące;
 - ⊕ IKS s.c. w dawce 160 mg (w postaci 2 iniekcji po 80 mg) w tyg. 0 a następnie w dawce 80 mg (pojedyncza iniekcja) w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

Etanercept jest potencjalnym komparatorem dla guselkumabu, gdyż formalnie jest finansowany ze środków publicznych w ramach Programu lekowego, jednak nie został wskazany w niniejszej analizie jako komparator ze względu na fakt, iż faktycznie chorych leczonych tym lekiem w Programie jest mniej niż 2% spośród wszystkich zakwalifikowanych do leczenia w Programie.



- ⊕ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących

¹¹ dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych

- interwencję i komparatory;
- ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych;
- ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia; odpowiedź kliniczna; aktywność choroby, profil bezpieczeństwa.
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
 - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
 - ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa);
 - ⊗ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza dostępnych dowodów naukowych wskazuje, iż istnieją badania randomizowane dotyczące bezpośredniego porównania GUS vs SEK i GUS vs ADA w analizowanym wskazaniu. Najprawdopodobniej nie istnieją badania, w których GUS został porównany bezpośrednio z pozostałymi komparatorami, dlatego też w celu porównania z poszczególnymi lekami biologicznymi konieczne będzie korzystanie z metod porównań pośrednich.

Wobec powyższego należy wykonać ocenę skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem komparatorów na podstawie badań zidentyfikowanych odrębnie dla guselkumabu i poszczególnych leków biologicznych. Tego rodzaju złożone porównanie jest możliwe do przeprowadzenia na podstawie metaanalizy sieciowej.

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 przeprowadzenie III etapu wyszukiwania, którego celem będzie zidentyfikowanie badań dla poszczególnych komparatorów.

We wskazanych powyżej przeglądach poszukiwane będą badania umożliwiające wykonanie NMA dla guselkumabu i każdego z leków biologicznych względem komparatora, który będzie stanowił wspólną referencję.

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 (ang. *European Medicines Agency*), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹² (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.

¹² 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

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach Programu lekowego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Tremfya® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [30] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [29].

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).

9.3. 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 Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach Programu lekowego.

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 Tremfya® 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 Programu lekowego.

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 guselkumabu w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt programu lekowego

LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ (ICD-10 L 40.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) pacjenci w wieku:</p> <p>18 lat i powyżej</p> <p>2) pacjenci: z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej -którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p>	<p>A. Dawkowanie:</p> <p>Guselkumab:</p> <p>Dawka 100 mg guselkumabu podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni</p>	<p>A. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem; 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anti-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP. <p>B. Monitorowanie terapii guselkumabem – po 4 tygodniach (+/-7dni) oraz po 16 tygodniach (+/-</p>

<p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <ol style="list-style-type: none"> PASI większym niż 10 oraz DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; <p>4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach, leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) <p>- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,</p> <p>- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.</p> <p>3. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez: 12 tygodni od podania ostatniej dawki guselkumabu.</p>		<p>7dni) od pierwszego podania guselkumabu, a następnie co 16 tygodni (+/-7dni) należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologię krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego OB, CRP, aminotransferazę alaninową AlAT, aminotransferazę asparaginową AspAT, stężenie kreatyniny w surowicy, ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 i 44 tygodniu od podania pierwszej dawki guselkumabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 16 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; <ol style="list-style-type: none"> co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon; w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową. <p>C. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); 4. choroba demielinizacyjna; 5. ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); 6. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry) 7. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna. <p>C. Kryteria i warunki zmiany terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; 2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. 		<ol style="list-style-type: none"> 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18.</p> <p>D. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. <p>E. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w 		
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni</p> <p>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni -przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki guselkumabu</p> <p>Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>F. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p>		
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo</p> <p>2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>		
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--






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

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ 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 3.1.4
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

Źródło: opracowanie własne

11. Spis tabel

<u>Tabela 1. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla guselkumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje</u>	52
<u>Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT</u>	58
	
	
	66
	
	67
<u>Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Tremfya®</u>	68
<u>Tabela 6. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i></u>	73
<u>Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i></u>	96

12. 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: 17.04.2018 r.)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Curatoderm®,
<https://www.leki-informacje.pl/node/53096> (data dostępu: 17.04.2018 r.)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet żel®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Daivobet_zel.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprophos®
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf (data dostępu: 17.04.2018 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: 17.04.2018 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu: 17.04.2018 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: 17.04.2018 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142199/anx_142199_pl.pdf (data dostępu: 18.07.2018 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotrexat-Ebewe®
http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®
<http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Neotigason.pdf> (data dostępu: 17.04.2018 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: 17.04.2018 r.) |
| 13. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Oxoralen®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.) |
| 14. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Protopic®,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006032911326/anx_11326_pl.pdf (data dostępu 17.07.2018 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: 17.04.2018 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: 17.04.2018 r.) |
| 17. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Skilarence®,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf (data dostępu 17.07.2018 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 17.04.2018 r.) |
| 19. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Taltz®,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pl.pdf (data dostępu: 19.04.2018 r.) |
| 20. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Tremfya®,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.) |
| 21. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Zorac®,
https://imeds.pl/zorac/g/a7b1:eed5/info/charakterystyka (data dostępu 17.04.2018 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 17.07.2018 r.) |

-
23. EMA -Tremfya,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004271/human_med_002183.jsp&mid=WC0b01ac058001d124_ (data dostępu: 27.04.2018 r.)
24. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.;
26. Opinia BAD na temat GUS wydana na potrzeby rekomendacji NICE <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=5871&itemtype=document> (data dostępu: 23.05.2018 r.)
27. Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.;
28. Protokół z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego nr 28 Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej z dnia 20.11.2018 r.
29. 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
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
31. WHO – kody ATC
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC16&showdescription=yes (data dostępu: 23.05.2018 r.)

Problem zdrowotny

32. Alinia H., Moradi Tuchayi S., Smith J.A., i in., *Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring*, *Br J Dermatol* 2017, 176 (3): 759-764
33. European Medicines Agency, Summary of the risk management plan (RMP) for Otezla (apremilast), 2014, EMA/741412/2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003746/WC500177381.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)
34. Feldman S.R., Bushnell D.M., Klekotka P.A., i in., *Differences in psoriasis signs and symptom severity between patients with clear and almost clear skin in clinical practice*, *Journal of Dermatological Treatment* 2016, 27 (3): 224-227
35. Gladman D.D., Pouli Y., Adams K., i in., *Treating Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Position Paper on Applying the Treat-to-target Concept to Canadian Daily Practice*, *The Journal of Rheumatology*, Volume 44, no. 4
36. Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E., i in., *Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris*, *Br J Dermatol* 2015, 172 (1): 244-252
37. 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
38. Health Canada (2016). Inflectra® (infliximab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035250.PDF (data dostępu: 19.04.2018 r.)
39. Health Canada (2016a). Cosentyx® (Secukinumab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034577.PDF (data dostępu: 19.04.2018 r.)
40. Health Canada (2016b). Remicade® (Infliximab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034614.PDF (data dostępu: 19.04.2018 r.)
41. Health Canada (2017). Enbrel® (etanercept), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038440.PDF (data dostępu: 19.04.2018 r.)
42. Health Canada (2017b). Humira® (adalimumab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037750.PDF (data dostępu: 19.04.2018 r.)
43. Health Canada (2017c). Taltz™ (ixekizumab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038374.PDF (data dostępu: 19.04.2018 r.)

44. Jabłońska S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008
45. Korman N.J., Zhao Y., Pike J., i in., *Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity*, *Dermatol Online J.* 2015 Oct 16;21(10).
46. Krakballe K., Van de Kerkhof P., Gordon K., *Unmet needs in the treatment of psoriasis*, *Eur J Dermatol* 2014; 24(5): 523-32
47. Levin E.C., Gupta R., Brown G., i in., *Biologic fatigue in psoriasis*, *Journal of Dermatological Treatment* 2017, 25 (1): 78-82.
48. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, 2018; <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> (data dostępu: 26.04.2018 r.)
49. 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_wojewodztwo_slaskie-1.pdf (data dostępu: 26.04.2018 r.)
50. 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
51. Menter A., Papp K.A., Gooderham M., i in., *Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR)*, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30 (7): 1148-1158.
52. Naneman-Hirsh A., *Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych chorych na łuszczycę*, Rozprawa doktorska, Poznań 2011
53. New Tremfya® (guselkumab) data demonstrates long-term skin clearance in patients with moderate psoriasis., 2018, <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-tremfya-guselkumab-data-demonstrates-long-term-skin-clearance-in-patients-with-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-300599828.html>, (data dostępu: 1.06.2018 r.)
54. Nockowski P., *Łuszczycyca – charakterystyka, możliwości leczenia*
55. Pickard A.S., Gooderham M., Hartz S., i in., *EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis*, *J Med Econ.* 2017 Jan;20(1):19-27

-
56. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej
 57. Puig L., Thom H., Mollon P, i in., *Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2017 Feb;31(2):213-220
 58. Raciborski F., Samoliński B., Raport Fundacji na rzecz Zdrowego Starzenia się pt. *Konstruktywni. Zdrowi – Aktywni – Konstruktywni*. Warszawa, 2015
 59. Schmitt J., Küster D., *Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis*, Arch Dermatol Res 2015, 307 (5): 451-453
 60. 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
 61. Viswanathan H.N., Chau D., Milmont C.E., i in., *Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis*, J Dermatolog Treat. 2015 Jun;26(3):235-9
 62. Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z., i in., *Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)*, J Invest Dermatol 2015, 135 (11): 2632-2640.
 63. Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX, 2: 123–127
 64. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymb) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymbem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015, marzec 2015
 65. 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

66. American Medical Association, AMA: *Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis*, 2012 *Arch Dermatol.* 2012;148(1):95-102
67. British Association of Dermatologists, BAD *Topical treatments for psoriasis*, 2013; 1-4 (aktualizacja 2017)
68. British Association of Dermatologists, BAD *Treatments for moderate to severe psoriasis*, 2017; 1-5
69. British Association of Dermatologists, *British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017*
70. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC, 2017
71. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354> (data dostępu: 19.04.2018 r.)
72. National Institute for Health and Care Excellence, *Psoriasis: assessment and management*, Clinical guideline 2012 (aktualizacja 2017)
73. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, *Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej*, 2018
74. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, *Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna* 2018

Rekomendacje dla GUS

75. All Wales Medicines Strategy Group , guselkumab (Tremfya®), Reference No. 3078, 2017, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3078> (data dostępu 19.04.2018 r.)
76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Review Committee final recommendation, *Guselkumab (Tremfya — Janssen Inc.) Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy*, 2018. 1-9
77. NCPE 2018 <http://www.ncpe.ie/drugs/guselkumab-tremfya/> (data dostępu 19.04.2018 r.)

78. NICE 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta521/resources/guselkumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82606835435461> (data dostępu 16.07.2018 r.)
79. PBAC 2018 <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/first-time-decisions-not-to-recommend-03-2018.docx> (data dostępu 19.04.2018 r.)
80. IQWiG, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII - Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients in accordance with the German Social Code, Book V (SGB V), section 35a – Guselkuma*, May 17, 2018

Rekomendacje AOTMiT

81. 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 napełnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
82. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2016, 1-12
83. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015z 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
84. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 18/2015z 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

-
85. 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
 86. 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
 87. 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
 88. 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
 89. 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” 2012, 1-10
 90. 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