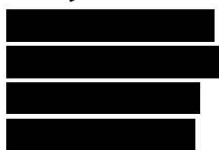


# Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [REDACTED] [REDACTED] łuszczycy plackowatej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa [REDACTED]

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Vedim Sp. z o.o.  
ul. Z. Herberta 8  
00-380 Warszawa

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.2 Etiologia i patogenezę .....	9
2.3 Rozpoznawanie.....	9
2.3.1 Ocena nasilenia .....	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	15
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	16
2.6.1 Leczenie miejscowe .....	17
2.6.2 Leczenie ogólne.....	17
2.6.3 Leczenie biologiczne .....	18
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
2.8 Wybór populacji docelowej.....	23
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>26</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	26
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	26
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	27
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	27
3.1.4 Mechanizm działania .....	28
3.1.5 Przeciwwskazania.....	30
3.1.6 Przedawkowanie .....	31
3.1.7 Działania niepożądane .....	31
3.1.8 Kompetencje personelu.....	34
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	35
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla certolizumabu pegol.....	35
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla certolizumabu pegol (Cimzia®) .....	37
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	37
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	37
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	42
3.5.3 Status refundacyjny w innych krajach .....	42
<b>4 Technologie opcjonalne.....</b>	<b>44</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych.....	44
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	45

---

4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów.....	45
4.3.1	Zarejestrowane wskazania .....	46
4.3.2	Dawkowanie i sposób podania .....	46
4.3.3	Mechanizm działania .....	47
4.3.4	Przeciwwskazania.....	48
4.3.5	Przedawkowanie .....	48
4.3.6	Działania niepożądane .....	48
4.3.7	Kompetencje personelu.....	51
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów.....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>55</b>
	<b>Aneks 1. Program lekowy .....</b>	<b>56</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>59</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>60</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

ACD	<i>The Australasian College of Dermatologists</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CDA	<i>Canadian Dermatology Association</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i> )
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i> )
CyA	Cyklosporyna A
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
m. c.	masa ciała
MED	<i>minimal erythema dose</i>
MPD	<i>minimal phototoxic dose</i>
MTX	Metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NCP	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OB	odczyn Biernackiego
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PEST	<i>Psoriasis Epidemiology Screening Tool</i>
PICO(S)	<i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	<i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor -alfa</i> )
UVA	<i>long-wave ultraviolet radiation</i>

WHO  
ZZSK

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)  
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [REDAKTOWANE] łuszczycy plackowatej.

## Problem zdrowotny

Łuszczyca plackowata (ang. plaque psoriasis, ICD-10: L40.0) to przewlekła, nawracająca choroba immunologiczna przejawiająca się procesami zapalnymi w obrębie skóry. Stanowi najczęstszą z postaci choroby dotykając 90% populacji z łuszczycą. Zakres i czas trwania choroby jest bardzo zróżnicowany w zależności od pacjenta. Ostra postać i nawroty łuszczycy plackowatej mogą również przekształcić się w cięższą chorobę, taką jak łuszczyca krostkowa lub erythrodermiczna. Do 10-20% pacjentów z łuszczycą plackowatą doświadcza również łuszczycowego zapalenia stawów [Wilson 2009]. Dokładna etiologia łuszczycy nadal nie została w pełni poznana. Uznaje się, że w wyzwalaniu, rozwoju oraz zaostrzaniu objawów choroby mają znaczenie czynniki takie jak: tło genetyczne, zaburzenia immunologiczne, niektóre czynniki środowiskowe.

## Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy jest różna w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej. Dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych. Łuszczyca, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych [Neneman 2009]. Nie stwierdza się różnic w częstości występowania w zależności od płci. Szacuje się, że w Polsce rozpowszechnienie łuszczycy wynosi od 1,45% (dane WHO) do około 3% (dane krajowe).

## Metody leczenia

Leczenie łuszczycy opiera się na kontrolowaniu objawów za pomocą różnych metod terapeutycznych, zazwyczaj długotrwałego leczenia. W codziennej praktyce definiowana strategia leczenia zazwyczaj obejmuje uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie. W zależności od nasilenia zmian łuszczycowych stosuje się różne metody leczenia, zarówno zewnętrznego jak i ogólnego.

Postępowanie medyczne uwzględnia leczenie miejscowe jako pojedynczą strategię dla postaci łagodnych lub terapię pierwszego rzutu. Najszerszej stosowanymi preparatami miejscowymi są: cygnolina, glikokortykosteroidy, pochodne witaminy D3 (np. kalcipotriol, takalcytol) - stosowane również w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, kwas salicylowy, pochodne kwasu witaminy A, emolienty.

Okolo 20% do 30% osób z łuszczycą stanowią osoby z umiarkowaną lub ciężką postacią wymagającą drugiej linii leczenia w formie fototerapii czy konwencjonalnych środków układowych. Trzecią linię leczenia stanowi systemowa terapia biologiczna wykorzystująca działanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu oraz inne leki biologiczne. Leczenie biologiczne poprzez celowane działanie na wybrany element reakcji immunologicznej jest wysoce selektywne, co pozwala uzyskać wysoką skuteczność minimalizując jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Obecnie dostępne leki biologiczne do leczenia łuszczycy plackowatej, podzielone są na dwie grupy o odmiennym mechanizmie działania: inhibitory czynnika martwicy nowotworu - alfa (ang. tumor necrosis factor-alfa, TNF-alfa) m.in. takie jak etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol oraz leki blokujące szlak interleukiny w tym m.in. ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab.

## Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce, pacjenci z

umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczeni są w ramach programu lekowego: B.47. za pomocą infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, sekukinumabu, ustekinumabu oraz iksekizumabu.

## Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wymagający terapii systemowej;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi certolizumab pegol (Cimzia®);  
[REDACTED]
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej (PASI 75);
    - redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej (PASI 90);
    - odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) określającej nasilenie zmian łuszczycowych;
  - bezpieczeństwo leczenia (m.in. działania niepożądane);
  - jakość życia zależna od stanu zdrowia - HRQoL (ang. *Health-related quality of life*);
- (S) typ badań, tj.:
  - badania randomizowane z grupą kontrolną;
  - opracowania wtórne;
  - badania oceniające efektywność praktyczną.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [REDAKTOWANE] łuszczycy plackowatej.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania <nazwa międzynarodowa> w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Łuszczyca plackowata** (ang. plaque psoriasis, ICD-10: L40.0) to przewlekła, nawracająca choroba immunologiczna przejawiająca się procesami zapalnymi w obrębie skóry. Stanowi najczęstszą z postaci choroby dotykając 90% populacji z łuszczycą. Zakres i czas trwania choroby jest bardzo zróżnicowany w zależności od pacjenta. Ostra postać i nawroty łuszczycy plackowatej mogą również przekształcić się w cięższą chorobę, taką jak łuszczyca krostkowa lub erythrodermiczna. Do 10-20% pacjentów z łuszczycą plackowatą doświadcza również łuszczycowego zapalenia stawów [Wilson 2009].

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Dokładna etiologia łuszczycy nadal nie została w pełni poznana. Uznaje się, że w wyzwalaniu, rozwoju oraz zaostrzaniu objawów choroby mają znaczenie czynniki takie jak:

- tło genetyczne - dziedziczenie choroby jest najprawdopodobniej wielogenowe (tzw. poligenopatia), ponadto stwierdzono związek jej wystąpienia z antygenami zgodności tkankowej (HLA) [Neneman 2009]. Łuszczyca często występuje rodzinnie - potomstwo obojga rodziców cierpiących na łuszczycę ma szansę 50% na odziedziczenie choroby, jeśli problem dotyczy tylko jednego z rodziców - 10-20%;
- zaburzenia immunologiczne - związane ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych [m.in. TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor -alfa*, czynnik martwicy nowotworów), interleukiny: IL-13, IL-17, IL-23], powodujące silniejszą poliferaację naskórka w łuszczycy;
- niektóre czynniki środowiskowe:
  - egzogenne - urazy, promieniowanie UV, skaleczenia (tzw. zjawiska Koebnera), szczepienia, ukąszenia, stosowane leki (np. beta-blokery, leki antymalaryczne, sole litu, niesterydowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy)
  - endogenne - infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, stres, czynniki hormonalne.

### 2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, okolice nad stawami, okolica krzyżowa).

Wskaźnikiem obecności łuszczycy są charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej objawy [Langner 1998]:

- objaw świecy stearynowej - zmieniony tłuszczycowo obszar pokryty jest srebrzysto-białą łuską, po której oderwaniu oraz potarciu obszaru zmiany widoczna jest połyskliwa, biała powierzchnia, przypominająca powierzchnię świecy;
- objaw Auspitz - charakterystyczny objaw pojawiający się po oderwaniu łuski z obszaru zmiany oraz zadrapaniu obszaru widoczny jako punktowe krwawienia z rozszerzonych naczyń włosowatych.

W przypadku wątpliwości co do słuszności rozpoznania klinicznego wskazana jest biopsja skóry ze zmiany chorobowej i histopatologiczna weryfikacja rozpoznania.

Biorąc pod uwagę, że u części pacjentów z łuszczycą plackowatą w przebiegu choroby obserwuje się rozwój tłuszczycowego zapalenia stawów - łuszczycy stawowej (ŁZS), zaleca się ocenę wszystkich pacjentów z łuszczycą zwykłą przynajmniej raz w roku pod kątem ewentualnego wystąpienia ŁZS. Do badań przesiewowych zmian stawowych wykorzystywane są narzędzia skринingowe, np. kwestionariusz PEST (ang. Psoriasis Epidemiology Screening Tool). W przypadku podejrzenia ŁZS wskazana jest konsultacja reumatologiczna oraz wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (m.in. czynnik reumatoidalny, OB, CRP) oraz obrazowych (rentgenogram kości, ultrasonografia zajętych stawów)[Szepietowski 2012].

### 2.3.1 Ocena nasilenia

Według zaleceń National Psoriasis Foundation łuszczycy pod względem ciężkości została podzielona na dwie grupy na podstawie powierzchni ciała objętej procesem chorobowym. Łuszczycę zajmującą mniej niż 5% powierzchni ciała określono jako łagodną i stwierdzono, że powinna być ona leczona miejscowo, natomiast w przypadku zajęcia > 5% powierzchni ciała choroba traktowana jest jako ciężka i kwalifikuje się do leczenia ogólnego [Pariser 2007].

Podział według Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego określa łuszczycę jako ciężką, jeżeli pacjent uzyska wynik  $\geq 10$  w przynajmniej jednej z trzech skal: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) lub DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). Podział ten stanowi nie tylko uwzględnienie obiektywnej ciężkości choroby (za pomocą wskaźników PASI i BSA), ale również wpływu choroby na dobrostan pacjenta poprzez analizę jakości jego życia warunkowanej dolegliwościami skórnymi (DLQI).

Ujednoczenie definicji ciężkości łuszczycy dokonane w 2010 przez grupę ekspertów pochodzących z krajów Unii Europejskiej (konsensus europejski) wyznacza kryteria ciężkości choroby, zgodnie z którymi w ocenie nasilenia procesu tłuszczycowego zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami [Szepietowski 2012]:

- PASI - wskaźnik uwzględniający rozległość i nasilenie zmian skórnych, określający:
  - nasilenie zmian - rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany);
  - powierzchnię zajęta przez zmiany tłuszczycowe w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90-100%).

Schemat oceniania PASI przedstawiono poniżej (Schemat 1).

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień Naciek Łuska	Brak	Lekki	Średni	Nasilony	Bardzo nasilony	X	X
Powierzchnia	0	<10%	≥10<30%	≥30<50%	≥50<70%	≥70<90%	≥90%

	Głowa (G)	Tułów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)				
Naciek (I)				
Łuska (D)				
Suma = E+I+D				
Powierzchnia (A)				
Suma x A				
	$\times 0,1 =$	$\times 0,3 =$	$\times 0,2 =$	$\times 0,4 =$
+	_____			
PASI =	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>			

**Schemat 1. Ocena zaawansowania tuszczycy - PASI.**

*Źródło: Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r.*

Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty, przy czym im wyższy wynik, tym większe nasilenie choroby.

- BSA - Wskaźnik określający procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany tłuszczowe w zakresie od 0 do 100. Obliczenia wartości BSA bazują na regule dziesiątek, pierwotnie stosowanej do szacowania powierzchni oparzeń. Każda z określonych jedenastu lokalizacji (głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie) odpowiada w przybliżeniu 9% całej powierzchni ciała, natomiast powierzchnia zewnętrznych narządów płciowych odpowiada pozostałemu 1% powierzchni ciała. Metoda zakłada, że powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% całej powierzchni ciała. Arkusz oceny BSA przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 1).

**Tab. 1. Ocena zaawansowania tłuszczycy - BSA.**

Okolica ciała	Maksymalna powierzchnia		BSA
Głowa i szyja	9%		_____ %
Prawa kończyna górna	9%		_____ %
Lewa kończyna górna	9%		_____ %
Klatka piersiowa	9%		_____ %
Brzuch	9%		_____ %
Górna część pleców	9%		_____ %
Dolna część pleców	9%		_____ %
Prawe udo	9%		_____ %
Lewe udo	9%		_____ %
Prawe podudzie	9%		_____ %
Lewe podudzie	9%		_____ %
Zewnętrzne narządy płciowe	1%		_____ %
Razem	100%	<b>BSA całkowite</b>	_____ %

*Źródło: Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r.*

- DLQI - skala oceniająca jakość życia pacjentów chorujących na tłuszczycę oraz stopień poprawy jakości życia zapewnionej przez leczenie. Składa się z 10 pytań dotyczących

wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Możliwe odpowiedzi na każde z pytań to: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” (punktowane odpowiednio od 0 do 3). Ostateczny wynik DLQI stanowi suma punktów. Uzyskana liczba punktów określa, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 – bez wpływu, 2-5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 – mocno obniżona jakość życia, 21-30 – bardzo mocno obniżona jakość życia [Finlay 1994]. Polska wersja Dermatology Life Quality Index (DLQI - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych) przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 2).

**Tab. 2. Ocena zaawansowania łuszczycy - DLQI.**

1.	W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu <b>swędzenie, bolesność, pieczenie</b> lub <b>mrowienie</b> skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani <b>zakłopotany/a</b> lub <b>zażenowany/a</b> stanem swojej skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w <b>robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych</b> lub <b>ogrodniczych</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
4.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani <b>ubiór</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
5.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani <b>życie towarzyskie</b> lub <b>spędzanie wolnego czasu</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>

6.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w <b>uprawianiu sportu</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
7.	Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani <b>pracę</b> lub <b>naukę</b> ?	Tak Nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
	Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani <b>pracę zawodową</b> lub <b>naukę</b> ?	Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z <b>partnerem</b> lub <b>partnerką</b> , <b>przyjaciółmi</b> lub <b>rodziną</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
9.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał <b>współżycie seksualne</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
10.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia <b>leczenie</b> dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>

*Źródło: Załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.*

Na podstawie wyników z powyższych skali wyróżniono dwa rodzaje łuszczycy:

- łuszczycę łagodną dla spełnionych następujących warunków:
  - PASI ≤ 10 punktów;

- BSA  $\leq$  10% (obiektywne nasilenie choroby);
- DLQI  $\leq$  10 punktów (subiektywne nasilenie choroby)
- łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej dla spełnionych następujących warunków:
  - PASI  $>$ 10 lub BSA  $>$ 10%;
  - DLQI  $>$  10.

W przypadku pacjenta, u którego PASI  $>$  10 lub BSA  $>$  10%, ale obniżenie jakości życia nie jest znaczne (DLQI  $\leq$  10 punktów) łuszczycą może zostać uznana za łagodną. Jednak przy dużym nasileniu choroby (wysokie PASI i BSA), łuszczycą może być traktowana jako ciężka nawet przy niskiej punktacji DLQI. Z kolei dla BSA  $\leq$  10%, PASI  $\leq$  10 oraz DLQI  $>$  10 w przypadku braku skuteczności leczenia dedykowanego postaci łagodnej można rozważyć leczenie odpowiedniego dla postaci umiarkowanej do ciężkiej. W przypadku braku możliwości wypełnienia kwestionariusza DLQI, ocenę ciężkości łuszczycy można oprzeć na podstawie pozostałych wskaźników (PASI oraz BSA) [Szepietowski 2012].

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zazwyczaj łuszczycą plackowatą przejawia się rumieniowatymi obszarami stanu zapalnego o wyrazistych brzegach, pokrytymi srebrzysto-białą, łuszczącą się skórą [Griffiths 2007]. Po oderwaniu łuski i lekkim potarciu zmiany widoczna jest połyskliwa, biała powierzchnia, przypominająca powierzchnię świecy (tzw. objaw świecy stearynowej), a następnie obserwowane jest punktowe krwawienia z rozszerzonych naczyń włosowatych (tzw. objaw Auspitz) [Langner 1998]. Lokalizacja zmian jest zwykle symetryczna na łokciach, kolanach, skórze głowy, okolicach krzyżowej, pośladkowej, okołopępkowej.

Zakres i czas trwania choroby jest bardzo zróżnicowany w zależności od pacjenta. Zmiany skórne mogą występować jedynie okresowo lub utrzymywać się przez całe życie pacjenta. Pierwsze objawy łuszczycy mogą wystąpić w każdym wieku.

Ze względu na wiek oraz ciężkość przebiegu choroby, wyróżniono dwa typy łuszczycy [Neneman 2009]:

- typ I - pojawiający się średnio w 18.- 22. roku życia (zwykle  $<$  40. rokiem życia.), cechujący się:
  - występowaniem rodzinnym;
  - cięższym przebiegiem;
  - związkiem z antygenem zgodności tkankowej, zwłaszcza HLA-Cw6
- typ II - ze szczytem zachorowań przypadającym na 55.-60. rok życia, cechujący się:
  - ujemnym wywiadem rodzinnym;
  - brakiem związku z HLA-Cw6;
  - zmianami skórnymi o ograniczonym charakterze;
  - stabilnym przebiegiem.



Stopień nasilenia zmian skórnych jest różnorodny - od pojedynczych wykwitów chorobowych do zmian ciężkich o charakterze erythrodermii. Ostra postać i nawroty łuszczycy plackowatej mogą również przekształcić się w cięższą chorobę, taką jak łuszczycza krostkowa lub erythrodermiczna.

U części pacjentów łuszczycza dotyczy nie tylko skóry, ale obserwowane jest także zajęcie innych narządów. Do 10-20% pacjentów z łuszczycą plackowatą doświadcza również łuszczycowego zapalenia stawów [Wilson 2009]. Występowanie zmian stawowych może poprzedzać pojawienie się zmian skórnych, jednak zazwyczaj objawy stawowe obserwowane są w czasie trwania choroby lub też łuszczycza i łuszczycowe zapalenie stawów pojawiają się jednocześnie [Szepietowski 2012].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Istnieje bardzo niewiele badań dotyczących zapadalności na łuszczycę. Jak zaraportowało WHO, według badania przeprowadzonego we Włoszech między 2001 a 2005 rokiem, zapadalność oszacowano na 2,30-3,21 przypadków na 1000 osobo-lat [WHO 2016].

Częstość występowania łuszczycy jest różna w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej. Dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych. Łuszczycza, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych [Neneman 2009]. Nie stwierdza się różnic w częstości występowania w zależności od płci.

Według WHO obciążenie chorobą w Polsce wynosi 1,45% populacji [WHO 2016]. Liczba chorych na łuszczycę w Polsce określana jest również jako około 1 mln osób [Neneman 2009]. Zestawiając powyższe dane oraz dane dotyczące populacji Europejskiej można oszacować populację chorych na łuszczycę na 500 000 - 1 000 000 osób.

Dane ze sprawozdania z działalności NFZ dotyczącego szpitalnych programów lekowych i jednostek rozliczeniowych za rok 2017 wskazują, że liczba osób objętych diagnostyką w ramach programu lekowego „B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” wyniosła 583 osoby. Liczba osób leczonych w 2017 roku lekami w ramach programu lekowego B.47 wyniosła 707, w 2016 roku liczba ta wynosiła 563 natomiast w 2015 roku - 467 osób.

Dane ze statystyk JGP za rok 2017 dla katalogu „J39, Duże choroby dermatologiczne” wskazują, że liczba hospitalizacji z powodu łuszczycy pospolitej wyniosła 9531, co stanowi 33,39% wszystkich hospitalizacji katalogu J39 [Statystyki JGP].

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie łuszczycy opiera się na kontrolowaniu objawów za pomocą różnych metod terapeutycznych, zazwyczaj długotrwałego leczenia. W codziennej praktyce definiowana strategia leczenia zazwyczaj obejmuje uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie. W zależności od nasilenia zmian łuszczycowych stosuje się różne metody leczenia, zarówno zewnętrznego jak i ogólnego. Postępowanie medyczne uwzględnia leczenie miejscowe jako pojedynczą strategię dla postaci łagodnych lub terapię pierwszego rzutu [Mason 2013]. Niemniej jednak, około 20% do 30% osób z łuszczycą stanowią osoby z umiarkowaną lub

ciężką postacią wymagającą drugiej linii leczenia w formie fototerapii czy konwencjonalnych środków układowych. Trzecią linię leczenia stanowi systemowa terapia biologiczna wykorzystująca działanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu oraz inne leki biologiczne [Boehncke 2015]. Główne strategie postępowania medycznego szczegółowo omówiono poniżej.

### 2.6.1 Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe znajduje zastosowanie w leczeniu zmian łuszczykowych o niewielkim nasileniu oraz w przypadku resztkowych zmian łuszczykowych po leczeniu ogólnym. Najczęściej stosowanymi preparatami miejscowymi są:

- cygnolina;
- glikokortykosteroidy;
- pochodne witaminy D3 (np. kalcipotriol, takalcytol) - stosowane również w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- kwas salicylowy;
- pochodne kwasu witaminy A;
- emolienty.

### 2.6.2 Leczenie ogólne

W przypadkach umiarkowanej lub ciężkiej postaci zalecane jest wdrożenie drugiej linii w formie leczenia ogólnego z udziałem fototerapii i konwencjonalnych środków układowych.

#### Fototerapia

Obecnie jedną z podstawowych metod terapii bardziej nasilonych przypadków łuszczyki plackowatej stanowi fototerapia. Według rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona u wszystkich pacjentów z łuszczyką plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami ogólnymi [Szepietowski 2014].

Spśród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczykowych wyróżniamy:

- fotochemoterapię z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów - PUVA [ang. *psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)*];
- fototerapię wąskozakresową - UVB 311 nm; alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie szerokopasmowego UVB.

Dawkowanie promieniowania uzależnione jest od określonej przed rozpoczęciem leczenia minimalnej dawki fototoksycznej (ang. *minimal phototoxic dose* - MPD) w przypadku PUVA oraz minimalnej dawki rumieniowej (ang. *minimal erythema dose* - MED) dla UVB. Dopuszczalny jest także dobór dawki na podstawie fototypu skóry (w takich przypadkach zalecane jest ściślejsze monitorowanie w początkowym okresie terapii. Kontrola dermatologiczna w trakcie fototerapii powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8-10 naświetlań. Zalecane jest wykonywanie naświetlań z częstością trzy razy w tygodniu, co

pozwała to na uzyskanie wysokiej skuteczności terapii przy jednoczesnym zminimalizowaniu całkowitej dawki UV otrzymanej w czasie cyklu leczenia.

### **Konwencjonalne środki układowe**

W leczeniu ogólnym zastosowanie znajdują następujące konwencjonalne środki układowe [Szepietowski 2014]:

- Cyklosporyna A (CyA) - zalecana terapia przerywana w formie 3-6-miesięcznych cykli leczniczych (pojedynczego lub powtarzanych w celu wyindukowania poprawy klinicznej). Stosunkowo krótki rekomendowany czas terapii wynika z obaw przed działaniami niepożądanymi leku. W razie konieczności terapia CyA może być kontynuowana u pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną do 2 lat. Dłuższe stosowanie CyA należy rozważyć z ostrożnością ze względu na ryzyko uszkodzenia nerek, wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz raków skóry, szczególnie u pacjentów leczonych w przeszłości PUVA.
- Metotreksat (MTX) - terapia metotreksatem może być stosowana tak długo, jak długo pozostaje skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. Do najważniejszych działań niepożądanych należy teratogenność, uszkodzenie (marskość) wątroby, mielotoksyczność oraz nudności i wymioty.
- Acytretyna - terapia z wyboru w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, stosowana również w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jedyny lek stosowany ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z terapią PUVA (tzw. Re-PUVA) lub terapią UVB. Ze względu na brak działania immunosupresyjnego stanowi również jedyny przeciwłuszczycowy lek ogólny, który w miarę bezpiecznie może być stosowany u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* - HIV). Do najważniejszych działań niepożądanych należy teratogenność, objawy hiperwitaminozy A (zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), których nasilenie zależy od dawki leku, zaburzenia widzenia (tzw. kurza ślepotą) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Ze względu na to, że hipertrójglicydemia może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki, zwiększone stężenie trójglicerydów stanowi przeciwwskazanie do stosowania acytretyny.

### **2.6.3 Leczenie biologiczne**

Leczenie biologiczne realizowane jest za pomocą czynnych biologicznie substancji (najczęściej peptydów lub białek), uzyskanych z wykorzystaniem technik molekularnych. Leczenie biologiczne poprzez celowane działanie na wybrany element reakcji immunologicznej jest wysoce selektywne, co pozwala uzyskać wysoką skuteczność minimalizując jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Obecnie dostępne leki biologiczne do leczenia łuszczycy plackowatej, podzielone są na dwie grupy o odmiennym mechanizmie działania: Inhibitory czynnika martwicy nowotworu - alfa oraz leki blokujące szlak interleukiny [Szepietowski 2014, Reich 2018].

- Inhibitory czynnika martwicy nowotworu - alfa (ang. *tumor necrosis factor-alfa*, TNF-alfa) - cytokiny odpowiedzialnej za pobudzenie neutrofilów, komórek dendrytycznych i makrofagów. Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz leki biopodobne, których dobór powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta:
  - Etanercept - białko fuzyjne podawane podskórnie;
  - Infliksymab - chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciało monoklonalne podawane dożylnie;
  - Adalimumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnie;
  - Golimumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnie;
  - Certolizumab pegol - fragment Fab przeciwciała sprzęgnięty z polietylenoglikolem (PEG) podawany podskórnie.
- Leki blokujące szlak interleukiny-12/23 i hamujące w ten sposób dojrzewanie dziewiczych limfocytów w limfocyty Th17:
  - Ustekinumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnie;
  - Guselkumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 $\lambda$  przeciwko IL-23 podawane podskórnie;
  - Tildrakizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciwko IL-23 podawane podskórnie.
- Leki blokujące szlak interleukiny-17A i hamujące w ten sposób uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek:
  - Sekukinumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnie;
  - Ikszekizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne podawane podskórnie;
  - Brodalumab - rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2, które wiąże się z receptorem dla IL-17A podawane podskórnie.

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach [REDACTED]. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej [REDACTED] łuszczycy plackowatej:

- Wytyczne *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* (PTD);
- Wytyczne *The Australasian College of Dermatologists* (ACD);
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN);

- Wytyczne *British Association of Dermatologists* (BAD);
- Wytyczne *Canadian Dermatology Association* (CDA);
- Wytyczne *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV);
- Wytyczne *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA).

W trakcie przeglądu wytycznych sugerowano się aktualnością dokumentów. Szukano dokumentów, których czas od publikacji bądź aktualizacji nie przekracza 5 lat. Zidentyfikowano 5 dokumentów z wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej (wytyczne: GRAPPA, BAD, ACD, PTD, NICE). We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych rekomendowano stosowanie terapii układowej (z uwzględnieniem terapii konwencjonalnej oraz biologicznej) jako kolejna linia leczenia po leczeniu miejscowym oraz fototerapii.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych - patrz Tab. 3.

**Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GRAPPA 2015 (Świat)	<p>Dla łuszczycy plackowatej jako silnie rekomendowane wymienione są terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie miejscowe;</li> <li>• fototerapia;</li> <li>• leczenie DMARD (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>) za pomocą metotreksatu, leflunomidu lub cyklosporyny;</li> <li>• leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworu - alfa</li> <li>• leczenie inhibitorami blokującymi szlak interleukiny-12/23, interleukiny-17 oraz fosfodiesterazy-4</li> </ul>
BAD 2017 (Wielka Brytania)	<p><u>Terapia układowa biologiczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niepowodzenia (brak skuteczności, nietolerancja lub przeciwwskazania) leczenia metotreksatem oraz cyklosporyną łuszczycy wywierającej znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne lub społeczne pacjenta;</li> <li>○ spełnienia jednego z poniższych kryteriów nasilenia choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BSA &gt; 10% lub PASI ≥ 10;</li> <li>▪ łuszczycy jest ciężka w lokalizowanych miejscach i związana ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub wysokim poziomem cierpienia (np. choroba paznokcia lub umiejscowienie w miejscach takich jak twarz, skóra głowy, dłonie, podeszwy, fałdy skórne, genitalia)</li> </ul> </li> <li>○ rozważenie wdrożenia leczenia biologicznego po niepowodzeniu (brak skuteczności, nietolerancja lub przeciwwskazania) leczenia metotreksatem w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorych spełniających kryteria nasilenia choroby oraz cierpiących na łuszczycowe zapalenie stawów;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorych z nawracającą łuszczycą (zdefiniowaną jako &gt; 50% początkowego nasilenia choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia) przy wykluczeniu innych terapii ze względu na brak możliwości długotrwałej kontynuacji (np. UVB).</li> </ul> <p><u>Wybór terapii biologicznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumab jako lek pierwszej linii leczenia;</li> <li>• Adalimumab jako lek pierwszej linii leczenia u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów;</li> <li>• Rozważenie secukinumabu jako pierwszej linii leczenia;</li> <li>• Dowolna obecnie licencjonowana terapia biologiczna jako lek drugiej linii leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekiem pierwszej linii;</li> <li>• Infliksimab jako leku pierwszego wyboru dla pacjentów z ciężką łuszczycą lub w przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania innych leków biologicznych.</li> </ul>
ACD 2017 (Australia)	<p><u>Ogólne zalecenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia miejscowa w przypadku łuszczycy łagodnej do umiarkowanej (PASI ≤10 oraz DLQI ≤10) z możliwością wdrożenia leczenia układowego</li> <li>• Fototerapia lub terapia układowa konwencjonalna w przypadku łuszczycy ciężkiej (PASI &gt; 10 oraz/lub DLQI &gt; 10; PASI ≤ 10 oraz DLQI &gt; 10)</li> <li>• Terapia układowa biologiczna jako kolejna linia leczenia po braku odpowiedzi na leczenie fototerapią lub terapią układową konwencjonalną</li> </ul>
rekomendacje ekspertów PTB 2018 (Polska)	<p>Ogólne zalecenia obejmują skojarzenie terapii miejscowej z kolejnymi liniami leczenia (fototerapią lub terapią układową)</p> <p><u>Fototerapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fotochemoterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów - PUVA [ang. <i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i>];</li> <li>• fototerapię wąskozakresową - UVB 311 nm; alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie szerokopasmowego UVB.</li> </ul> <p><u>Terapia układowa konwencjonalna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklosporyna A (CyA) - terapia zalecana głównie jako krótkotrwałe leczenie.</li> <li>• Metotreksat (MTX) - terapia, która może być stosowana dopóki pozostaje skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta.</li> <li>• Acytretyna - terapia z wyboru w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, stosowana również w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jedyne leki stosowane ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany z terapią PUVA lub UVB.</li> </ul> <p><u>Terapia układowa biologiczna</u></p> <p>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α) oraz leki biopodobne:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept;</li> <li>• Infliksymab;</li> <li>• Adalimumab;</li> <li>• Golimumab;</li> <li>• Certolizumab pegol.</li> </ul> <p>Dobór danego leku blokującego TNF-<math>\alpha</math> powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta.</p> <p>Obecnie do leczenia łuszczycy w Europie zostały zarejestrowane dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio interleukinę 17 oraz przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekukinumab;</li> <li>• Iksekizumab;</li> <li>• Brodalumab.</li> </ul> <p>Lekiem blokującym interleukiny 12 i 23 stosowanym w Polsce jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumab.</li> </ul> <p>Wśród rekomendowanych leków blokujących interleukiny 12 i 23 zarejestrowanych w innych krajach, które prawdopodobnie w najbliższym czasie trafią do lecznictwa w Polsce są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guselkumab;</li> <li>• Tildrakizumab.</li> </ul>
<p>NICE 2017 - zaktualizowane NICE 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Ogólne zalecenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia miejscowa jako pierwsza linia leczenia</li> <li>• Fototerapia lub terapia układowa jako druga lub trzecia linia leczenia kiedy terapia miejscowa nie jest wystarczająca do kontroli choroby, w przypadku łuszczycy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obejmującej &gt; 10% powierzchni ciała;</li> <li>○ co najmniej umiarkowanej wg statycznej oceny lekarza prowadzącego</li> <li>○ kiedy terapia miejscowa jest nieskuteczna, np. choroba paznokci</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Fototerapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wąskopasmowa fototerapia UVB dla łuszczycy plackowatej, która nie może być kontrolowana wyłącznie za pomocą terapii miejscowej (3 lub 2 razy tygodniowo w zależności od preferencji pacjenta);</li> <li>• Rozważenie fototerapii z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów - PUVA (z wykluczeniem pacjentów z genetyczną predyspozycją do rozwoju raka skóry)</li> </ul> <p><u>Terapia układowa konwencjonalna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotreksat jako pierwszy wybór;</li> <li>• Cyklosporyna w jako pierwszy wybór w przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjentów wymagających szybkiej lub krótkoterminowej kontroli choroby;</li> <li>○ planowania rodzicielstwa (zarówno mężczyzna jak i kobieta)</li> </ul> </li> <li>• Rozważenie zamiany metotreksatu na cyklosporynę (lub odwrotnie) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszego wyboru;</li> <li>• Rozważenie acytretyny w przypadku gdy:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie metotreksatem lub cyklosporyną jest przeciwwskazane lub nieskuteczne.</li> </ul> <p><u>Terapia układowa biologiczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab, etanercept, ustekinumab, brodalumab, guselkumab, secukinumab, iksekizumab jako zalecane opcje leczenia w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ciężkiej łuszczycy (PASI &gt; 10 oraz DLQI &gt; 10);</li> <li>○ braku skuteczności leczenia za pomocą innych terapii.</li> </ul> </li> <li>• Rozważenie zmiany na inny lek biologiczny w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ braku odpowiedzi na leczenie (po odpowiednio: 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia etanerceptem, iksekizumabem i secukinumabem oraz 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia adalimumabem i ustekinumabem);</li> <li>○ zaniku odpowiedzi w trakcie leczenia;</li> <li>○ braku tolerancji na obecnie stosowany lek;</li> <li>○ obserwowane przeciwwskazania dla obecnie stosowanego leku.</li> </ul> </li> <li>• Infliksymab jako zalecane leczenie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI ≥ 20 oraz DLQI &gt;18);</li> <li>○ braku skuteczności leczenia za pomocą innych terapii.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

Podsumowując, stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$  we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowane we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej. Ze względu na niedawne poszerzenie wskazania dla certolizumabu o populację pacjentów z łuszczycą (26.04.2018) lek ten nie został on uwzględniony w wytycznych z lat 2012-2017. Polskie wytyczne z 2018 roku (najnowsze ze zidentyfikowanych) uwzględniają certolizumab.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Dane badające rzeczywistą skuteczność (ang. *real-world effectiveness*) dostępnych obecnie leków biologicznych wskazują na istotną potrzebę dodatkowych, innowacyjnych metod leczenia łuszczycy. Wciąż wielu pacjentów nie odpowiada lub traci odpowiedź na aktualnie dostępne terapie biologiczne. Prospektywne badanie obserwacyjne British Association of Dermatologists Biologics Intervention Register (BADBIR) szacujące czas terapii i obejmujące cztery powszechnie stosowane terapie biologiczne wykazało, że o ile w pierwszym roku 77% utrzymuje aktywne leczenie, o tyle już w trzecim roku odsetek ten spada do 53% [Warren 2015]. Jest to niewątpliwie niski odsetek mając na uwadze przewlekły charakter choroby jaką jest łuszczycą, a zatem dodatkowe opcje leczenia będą z pewnością korzystne dla tej przewlekłej, trwającej całe życie choroby. Jest to tym bardziej istotne mając na uwadze znaczne obciążenie tą chorobą. Wielu pacjentów jest również niezadowolonych z dostępnych opcji terapeutycznych, co może powodować problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarskich. Badanie satysfakcji z terapii wykazało, że pacjenci otrzymujący leczenie biologiczne są znacznie bardziej zadowoleni z leczenia niż pacjenci otrzymujący jedynie miejscowe leczenie [van Cranenburgh 2013].





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Kryteria kwalifikacji obejmują pacjentów u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych spośród następujących metod klasycznej terapii ogólnej: 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. Kwalifikowani są również pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

Potencjalna liczebność populacji szacowana jest na podstawie sprawozdania z działalności NFZ dotyczącego szpitalnych programów lekowych i jednostek rozliczeniowych. [REDACTED]

[REDACTED]

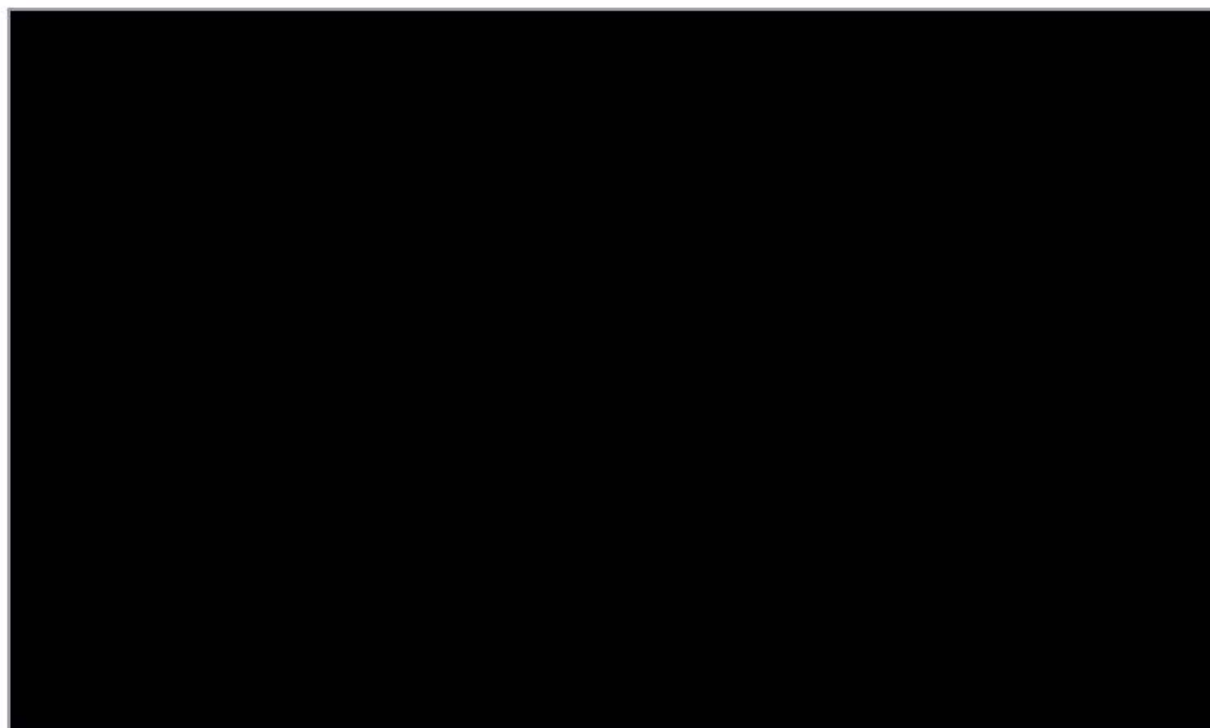
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Rys. 1. Wykres liczebności chorych leczonych lekami z programu lekowego B.47 w latach 2015-2017.**



## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu certolizumabu pegol w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została wydana 26.04.2018.

Certolizumab pegol w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 29.05.2018.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące certolizumabu pegol. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W poniższej tabeli podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Leku] - patrz Tab. 2.

**Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cimzia®, 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce /we wkładzie dozownika /we wstrzykiwaczu półautomatycznym (zawierających 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml), 5909990734894
<b>Kod ATC</b>	L04AB05
<b>Substancja czynna</b>	Certolizumab pegol
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Łuszczycy plackowata o [REDACTED]
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia® u dorosłych pacjentów: 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg) w tygodniach 0., 2. i 4. Dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie. [REDACTED]
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach Escherichia coli i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

*Źródło: ChPL Leku*

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 5. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2009, <i>European Medicines Agency</i> Rozszerzenia wskazania o leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: 26/04/2018 (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów - w skojarzeniu z metotreksatem EMA 1/10/2009;</li> <li>• Osiowa spondyloartropatia EMA 18/10/2013;</li> <li>• <i>Ankylosing spondylitis (AS)</i> EMA 18/10/2013;</li> <li>• <i>Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS</i> EMA 18/10/2013;</li> <li>• Łuszczycowe zapalenie stawów - w skojarzeniu z metotreksatem EMA 25/11/2013;</li> <li>• Łuszczycy plackowata EMA 26/04/2018.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Cimzia<sup>®</sup>, zarejestrowany jest do stosowania w następujących wskazaniach:

- Reumatoidalne zapalenie stawów - w skojarzeniu z metotreksatem;
- Osiowa spondyloartropatia;
- Łuszczycowe zapalenie stawów - w skojarzeniu z metotreksatem;
- Łuszczycy plackowata.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia<sup>®</sup> u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia<sup>®</sup> u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg co 2 tygodnie u pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi.

Dostępne dane dotyczące dorosłych z łuszczycą plackowatą wskazują, że odpowiedź kliniczna występuje zwykle w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Niektórzy pacjenci uzyskujący wstępnie częściową odpowiedź na leczenie mogą uzyskać dalszą poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 16 tygodni.

#### **Pominięcie dawki**

Pacjenci, którzy pominieli dawkę produktu Cimzia<sup>®</sup> powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

## Specjalne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) - dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku.
- Zaburzenia czynności nerek i wątroby - nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia® w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

## Sposób podania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.

- Ampułkostrzykawka: Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.
- Wstrzykiwacz półautomatyczny: Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość wstrzykiwacza półautomatycznego (1 ml). Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem wstrzykiwacza półautomatycznego, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.
- Wkład dozownika: Całą zawartość wkładu dozownika (1 ml) należy podawać wyłącznie przy użyciu elektromechanicznego urządzenia do wykonywania wstrzyknięć podskórnych - ava. Produkt Cimzia roztwór do wstrzykiwań we wkładzie dozownika jest przeznaczony do jednorazowego użycia z zastosowaniem urządzenia elektromechanicznego o nazwie ava. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem urządzenia elektromechanicznego ava i jednorazowego wkładu dozownika, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Elektromechaniczne urządzenie do wykonywania wstrzyknięć podskórnych - ava obecnie nie obsługuje podawania dawki 400 mg co dwa tygodnie; zaleca się, aby lekarz zastosował inny sposób podawania pacjentom z łuszczycą plackowatą otrzymującym taką dawkę podtrzymującą.

## 3.1.4 Mechanizm działania

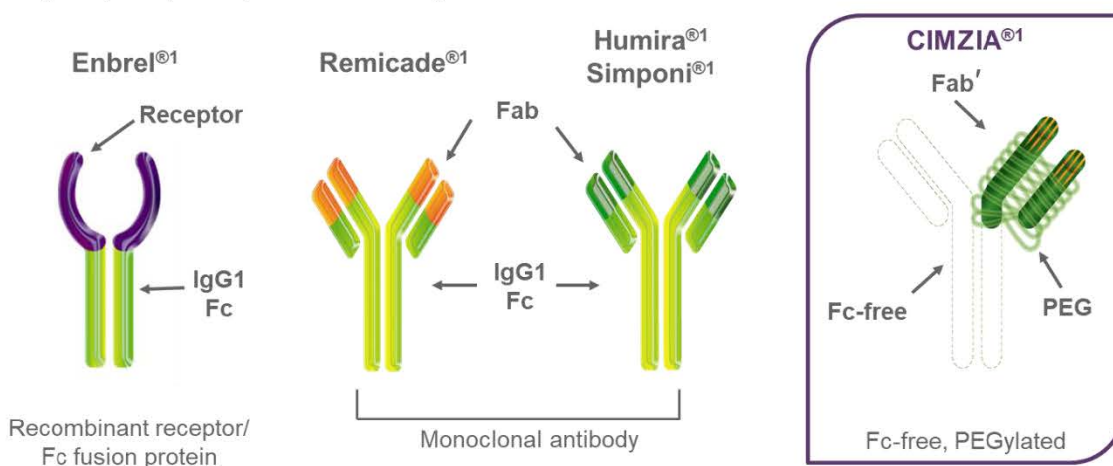
Certolizumab pegol należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), kod ATC: L04AB05. Jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Cimzia® ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia® w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$  (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF $\alpha$  w teście cytotoxyczności wobec komórek włóknakomięsa mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNFB).

Wykazano, że Cimzia® neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia® spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  w ludzkich monocytach.

Cimzia® jako jedyny lek spośród anti-TNF nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże, dopełnia ani nie powoduje cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii. Badania przedkliniczne wskazują na mały lub znikomy poziom transportu łożyskowego homologu fragmentu Fab certolizumabu pegol (brak fragmentu Fc). Wynika to z faktu, że w aktywnym transporcie IgG przez łożysko pośredniczy noworodkowy receptor Fc (FcRn, ang. neonatal Fc receptor). W przeciwieństwie do wszystkich innych anti-TNF, certolizumab nie zawiera regionu Fc, który normalnie występuje w kompletnym przeciwciele - patrz Rys. 2. Ponieważ certolizumab nie ma regionu Fc, nie wiąże się z FcRn i w związku z tym nie oczekuje się, że będzie transportowany za pośrednictwem FcRn przez łożysko. Cimzia® jest jedyną biologiczną i syntetyczną terapią celowaną w przewlekłych chorobach zapalnych, która w zakresie zarejestrowanych wskazań, pozwala na potencjalne zastosowanie leku zarówno w ciąży, jak w trakcie karmienia piersią.

Rys. 2. Kluczowe różnice w budowie strukturalnej molekuł z klasy anti-TNFs (ETN, INF, ADA, GOL and CZP).



ADA, adalimumab; CZP, certolizumab pegol; ETN, etanercept; Fab, fragment antigen-binding; Fc, fragment crystallizable; IFX, infliximab; IgG1, immunoglobulin G1; PEG, polyethylene glycol.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Cimzia®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (octan sodu, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań);
- Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne;

- Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).

### 3.1.6 Przedawkowanie

Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Podawanie dawek do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg m.c. dożylnie nie powodowało objawów toksycznych.

### 3.1.7 Działania niepożądane

Według przeprowadzonych badań klinicznych profil bezpieczeństwa produktu Cimzia® w dawce 400 mg co 2 tygodnie był zasadniczo taki sam, jak podczas stosowania w dawce 200 mg co 2 tygodnie. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną do tygodnia 16. odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił 3,5% podczas stosowania produktu Cimzia® i 3,7% podczas podawania placebo. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wynosił 1,5% u pacjentów leczonych produktem Cimzia® i 1,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi do tygodnia 16. były działania należące do grup: „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” według klasyfikacji układów i narządów, zgłoszone przez 6,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia® oraz przez 7% pacjentów otrzymujących placebo; „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” zgłoszone przez 4,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia® i przez 2,3% pacjentów otrzymujących placebo oraz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” zgłoszone przez 3,5% pacjentów leczonych produktem Cimzia® i przez 2,8% pacjentów otrzymujących placebo.

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 6) wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których związek ze stosowaniem produktu Cimzia® został uznany za co najmniej możliwy. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania oraz według klasyfikacji układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tab. 6. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Cimzia® do obrotu.**

Częstość występowania	Działania niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	



<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Niezbyt często	nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów miękkich, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
Nieznana	rak z komórek Merkela*
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko	zaburzenia tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łąknienia, zmiany masy ciała
Rzadko	Hemosyderoza
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain - Barré*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
Rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Nudności
Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Rzadko	kamica żółciowa
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka
Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona**, rumień wielopostaciowy**
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
Rzadko	dysfunkcje płciowe
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

\*Zdarzenia powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

\*\*Zdarzenia powiązane z grupą antagonistów TNF.

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia łuszczycy plackowatej. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Niezbędne jest staranne obserwowanie pacjentów celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia®. Ponieważ wydalanie certolizumabu pegol z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia®, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej. Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utraty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia®.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia®, pacjentów należy zbadać, czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia® należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w [redacted] w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], certolizumab pegol (w tym również produkt leczniczy Cimzia®), refundowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- B.33 - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym;
- B.35 - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS);
- B.36 - leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- B.82 - leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SPA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

## 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla certolizumabu pegol

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych o populację pacjentów z łuszczycą plackowatą [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] w Tab. 7.

**Tab. 7. Ceny Cimzia®.**

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### **3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla certolizumabu pegol (Cimzia®)**

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania Cimzia® ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1104.0, Certolizumab pegol. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie certolizumab pegol, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych o populację pacjentów [REDACTED]

### **3.5 Rekomendacje refundacyjne**

#### **3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT**

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu [REDACTED] łuszczycy plackowatej. W tabeli poniżej zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów, tj. chorobie o podobnej etiologii (w ramach programu lekowego leczenia ŁZS dopuszcza się m.in kwalifikację pacjentów wg. kryteriów dermatologicznych, które odpowiadają umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczycy). Należy podkreślić, że certolizumab pegol jest obecnie refundowany w łuszczycowym zapaleniu stawów w ramach programu lekowego B.35.

Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTWAOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2016 z dnia 20 czerwca 2016 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2016 z dnia 24 czerwca 2016 r.</b></p>	<p>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: Rada proponuje instrument, który gwarantuje osiągnięcie kosztu terapii poniżej najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa dla wszystkich grup chorych, niezależnie od masy ciała. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci, doprowadzając chorych do krańcowego inwalidztwa. W Polsce leczonych jest rocznie około kilkaset chorych z tym schorzeniem. We wszystkich odnalezionych wytycznych towarzystw naukowych zaleca się stosowanie leków biologicznych -</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol, CZP), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. </p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ŁZS stwierdza, że w większości porównań pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, dla wielu punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na mniejszą skuteczność certolizumabu, a tylko dla jednego porównania, w jednym punkcie końcowym, dla jednej dawki CZP wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich, zwłaszcza w przypadku wysokiej heterogeniczności uwzględnionych w nim badań, nie można jednoznacznie wnioskować o mniejszej skuteczności ani o równoważności certolizumabu</p>

		<p>inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z aktywnym obwodowym ŁZS, po niezyskaniu wystarczającej odpowiedzi na leki modyfikujące przebieg choroby. Cimzia (certolizumab) ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF<math>\alpha</math>, który jest kluczową cytokiną prozapalną odgrywającą zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Lek w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF<math>\alpha</math>, ale nie neutralizuje limfotoksyny <math>\alpha</math> (TNFB). Obecnie w agresywnym łuszczycowym zapaleniu stawów refundowane są cztery leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab. Dobrej jakości pojedyncze badanie randomizowane potwierdzają skuteczność certolizumabu (Cimzia) w porównaniu z placebo, w aktywnym łuszczycowym zapaleniu stawów, w niewielkiej liczbie populacji. Jednak brak jest dobrej jakości badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF<math>\alpha</math> stosowanymi z tych samych wskazań. Porównania pośrednie wskazują najczęściej na porównywalną lub nieznacznie gorszą skuteczność Cimzii w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych oraz najczęściej nieznacznie gorsze lub porównywalne bezpieczeństwo stosowania tego leku w porównaniu z komparatorami. Stosowanie inhibitorów TNF<math>\alpha</math> we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowane we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej, jednak w przeważającej większości z nich nie wymienia się certolizumabu. Stosowanie leku jest refundowane w dużej liczbie krajów europejskich, ale w większości o dużo wyższym PKB w porównaniu z Polską. Inne cztery inhibitory TNF<math>\alpha</math> stosowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego wspólnego programu lekowego „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.” Zdaniem ekspertów klinicznych, refundacja certolizumabu we wnioskowanym wskazaniu może powiększyć możliwość indywidualnego doboru preparatu inhibitora TNF<math>\alpha</math>.</p>	<p>nad terapiami alternatywnymi, które obecnie są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce.</p> <p>W porównaniu do placebo stosowanie certolizumabu pegol wiąże się z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania infekcji górnych dróg oddechowych oraz reakcji w miejscu podania. Informacje zawarte w PSUR oraz w komunikatach FDA wskazują na potencjalną możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych, w tym nowotworów. Przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) terapia certolizumabem jest najdroższą spośród wszystkich alternatywnych terapii, a pomimo uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostaje droższa od terapii golimumabem, wobec czego nie jest technologią konkurencyjną na rynku inhibitorów TNF-alfa. Jednocześnie wnioskowanie o różnicach w kosztach technologii jest ograniczone z uwagi na wykorzystanie w modelu danych charakteryzujących się dużą niepewnością (odsetek osób nie odpowiadających na leczenie oraz osób z niską aktywnością choroby), nieuwzględnieniem w modelu możliwości stosowania inhibitorów TNF-alfa w kolejnych liniach leczenia biologicznego oraz możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego. Analiza wpływu na budżet, w której uwzględniono RSS wskazuje na zmniejszenie wydatków płatnika w kolejnych latach, a bez RSS - wzrost wydatków NFZ. Należy mieć przy tym na uwadze, że rzeczywisty wpływ na budżet w dużym stopniu zależy od udziałów w rynku poszczególnych terapii, których oszacowania obarczone są niepewnością. Ewentualne obniżenie wydatków płatnika byłoby znacznie bardziej prawdopodobne,</p>
--	--	---	--



			gdyby terapia certolizumabem nie była droższa od najtańszej terapii inhibitorem TNF- $\alpha$ . Wobec braku dowodów na wyższą skuteczność certolizumabu nad obecnie refundowanymi inhibitorami TNF- $\alpha$ oraz faktem, że niektóre wyniki mogą wręcz wskazywać na jego mniejszą skuteczność, zasadne byłoby obniżenie kosztu terapii certolizumabem poniżej kosztu najtańszego inhibitora TNF- $\alpha$ .
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6 /2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 5/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</b></p>	<p>łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.” Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii poniżej najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa dla wszystkich grup chorych, niezależnie od masy ciała.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Dobrej jakości pojedyncze badanie randomizowane potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo, w aktywnym łuszczycowym zapaleniu stawów, w niewielkiej liczbie populacji, zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest dobrej jakości badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa stosowanymi z tych samych</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii. Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Przyjęte założenia w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet płatnika (wskazana w analizach populacja</p>

		<p>wskazań. Porównania pośrednie wskazują najczęściej na porównywalną lub nieznacznie gorszą skuteczność certolizumabu w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych oraz, najczęściej, porównywalne lub nieznacznie gorsze bezpieczeństwo stosowania certolizumabu w porównaniu z komparatorami. Stosowanie inhibitorów TNF-alfa we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowane we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej, jednak w przeważającej większości z nich nie wymienia się certolizumabu. Stosowanie leku jest refundowane w małej liczbie krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB w porównaniu z Polską. Inne inhibitory TNF-alfa stosowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego wspólnego programu lekowego „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.” Zdaniem ekspertów, refundacja certolizumabu we wnioskowanym wskazaniu może powiększyć możliwość indywidualnego doboru preparatu inhibitora TNF-alfa. Utworzenie odrębnego programu lekowego dla certolizumabu jest zatem, zdaniem Rady, nieuzasadnione. W przeprowadzonych analizach progowych wykazano, że po uwzględnieniu mechanizmu RSS koszt dwuletniej terapii certolizumabem jest wyższy, w porównaniu z komparatorem, w przypadku chorych o niskiej masie ciała a inkrementalne korzyści dla budżetu są ograniczone. Finansowanie certolizumabu, w ramach wspólnego programu lekowego z innymi inhibitorami TNF-alfa, jest zatem uzasadnione wyłącznie w przypadku, gdyby koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS był niższy we wszystkich populacjach chorych, niezależnie od masy ciała, a inkrementalne korzyści dla płatnika publicznego znaczące.</p>	<p>jest niedoszacowana w porównaniu do populacji publikowanej w protokołach Zespołu Koordynującego) nie odzwierciedlają rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce, a w konsekwencji wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy odbiegają od aktualnych warunków finansowania terapii ŁZS. Z uwagi na powyższe, celem ograniczenia ryzyka niedoszacowania różnic w kosztach terapii, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości proponuje się obniżenie kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszej terapii, ale jednocześnie wyważenie, czy z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia nowa terapia będzie wartością dodaną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.</p>
--	--	---	--

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego certolizumab pegol. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 20.09.2018):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego certolizumab pegol.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.5.3 Status refundacyjny w innych krajach

Poniższa tabela przedstawia status refundacyjny w innych krajach zgodnie z danymi dostarczonymi przez Wnioskodawcę na dzień złożenia wniosku refundacyjnego tj.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 4 Technologie opcjonalne

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Cimzia® w [redacted] [redacted] łuszczcy plackowatej uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich wyboru.

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych

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*, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „*Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*” [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

W Polsce pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczcy plackowatej leczeni są w ramach programu lekowego B.47. *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczcy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* za pomocą infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, sekukinumabu oraz ustekinumabu. [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
[redacted]	[redacted]

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: ChPL Leku

#### 4.3.1 Zarejestrowane wskazania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 4.3.3 Mechanizm działania

[Redacted text block]



[Redacted text block]

#### **4.3.4 Przeciwwskazania**

[Redacted text block]

#### **4.3.5 Przedawkowanie**

[Redacted text block]

#### **4.3.6 Działania niepożądane**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 16. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Obecnie nie ma ścisłych wytycznych dotyczących oceny skuteczności leczenia łuszczycy, natomiast istnieje kilka zestawów kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania/remisji choroby. Do kryteriów należą: obszar zajętej powierzchni ciała [ang. *Body Surface Area* - BSA], wskaźnik nasilenia zmian łuszczycowych [ang. *Psoriasis Area and Severity Index* - PASI], odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) oraz wskaźnik subiektywnego nasilenia choroby (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- Redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej (PASI 75);
- Redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej (PASI 90);
- Odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) określającej nasilenie zmian łuszczycowych;
- Jakość życia zależna od stanu zdrowia - HRQoL (ang. *Health-related quality of life*).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane raportowane w badaniach.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*), lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie certolizumabu pegol w analizowanej populacji pacjentów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w



Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75 - redukcja wskaźnika PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej;</li> <li>• PASI 90 - redukcję wskaźnika PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej;</li> <li>• PGA - Odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. Physician's Global Assessment) określającej nasilenie zmian łuszczykowych;</li> <li>• HRQoL (ang. Health-related quality of life) - jakość życia zależna od stanu zdrowia;</li> </ul> bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>• opracowania wtórne;</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną.</li> </ul>





# Aneks 1. Program lekowy

[redacted] łuszczycy plackowatej certolizumabem pegol	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Określenie czasu leczenia certolizumabem pegol	[redacted]

	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Zakończenie leczenia certolizumabem pegol	[REDACTED]
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	[REDACTED]
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia certolizumabem pegol	[REDACTED]

	<p>[REDACTED]</p>
<b>Monitorowanie leczenia certolizumabem pegol</b>	<p>[REDACTED]</p>
<b>Monitorowanie programu</b>	<p>[REDACTED]</p>

## Spis tabel

Tab. 1. Ocena zaawansowania łuszczycy - BSA. ....	12
Tab. 2. Ocena zaawansowania łuszczycy - DLQI. ....	13
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej .....	20
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. .....	26
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	27
Tab. 6. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Cimzia® do obrotu. ....	31
Tab. 7. Ceny Cimzia®. ....	35
	
Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów. ....	38
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego certolizumab pegol. ....	42
Tab. 12. Status refundacyjny certolizumabu w innych krajach we wskazaniu łuszczycy plackowata. ....	43
Tab. 13. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	44
	
Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	55

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- BAD 2017** Smith CiD, Jabbar-Lopez Z, Yiu Z, Bale T, Burden A, Coates L, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen C, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera E, Stoddart J, Strudwicke C, Venning V, Warren R, Exton L, Mohd Mustapa M. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017, British Journal of Dermatology (2017) 177: 628-636
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. Value Health 2012;15:796-803.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Finlay 1994** Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6
- Girolomoni 2012** Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. Br J Dermatol. 2012 Oct;167(4):717-24.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 May;68(5):1060-71.
- Neneman 2009** Neneman A, Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. Forum Medycyny Rodzinnej 2009;3(6):447-453.
- Langner 1998** Langner A, Ambroziak M, Stąpór W. Łuszczycyca - etiopatogeneza i leczenie. W: Langner A, Stąpór W (red.): Współczesne leczenie wybranych chorób skóry. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z oo. Warszawa 82 (1998).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Pariser 2007** Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, Van Voorhees AS, Young M, Rittenberg S, Lebwohl MG, Horn EJ; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. Arch Dermatol. 2007 Feb;143(2):239-42.
- Reich 2018/  
rekomendacje  
ekspertów PTD  
2018** Reich A, Szepietowski J, Adamski Z, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny. 2018;105(3):329-357.
- Rozporządzenie  
MZ 2012** Rozporządzenie 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

- żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Statystyka JGP** <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>  
dostęp: 23.10.2018
- Szepietowski 2014/  
rekommendacje ekspertów PTD 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2014;101(6):455-472.
- NICE 2017** Psoriasis: assessment and management (CG153)  
[nice.org.uk/guidance/cg153](http://nice.org.uk/guidance/cg153)
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- van Cranenburgh 2013** van Cranenburgh OD, de Korte J, Sprangers MA, de Rie MA, Smets EM.
- Warren 2015** Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM. 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 Nov;135(11):2632-2640.
- WHO 2016** Global report on PSORIASIS. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156518 9 (NLM classification: WR 205). World Health Organization 2016
- Wilson 2009** Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15. 61(2):233-9.