



# **Iksekizumab (Taltz<sup>®</sup>) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)**

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, grudzień 2018

**Autorzy**

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

**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**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 18A  
02-092 Warszawa, Polska

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.2 Etiologia i patogenezą .....	10
2.3 Rozpoznanie i diagnostyka .....	11
2.3.1 Kryteria CASPAR .....	11
2.3.2 Badania pomocnicze .....	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	14
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	16
2.7 bLMPCh w terapii tZS w Polsce .....	17
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
2.9 Wybór populacji docelowej .....	28
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>32</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	33
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	33
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	33
3.1.4 Mechanizm działania .....	35
3.1.5 Przeciwwskazania .....	35
3.1.6 Przedawkowanie .....	35
3.1.7 Działania niepożądane .....	35
3.1.8 Kompetencje personelu .....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	37
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla iksekizumabu (Taltz®) .....	37
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla iksekizumabu (Taltz®) .....	38
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	39
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	39
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	39
<b>4 Technologie opcjonalne</b> .....	<b>43</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	43
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	44
■      ■ .....	46
■      ■ .....	47

■	████████████████████	47
■	████████████████████	48
■	████████████████	49
■	████████████████	49
■	████████████████	49
■	████████████████	50
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie</b>	<b>54</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Program lekowy</b>	<b>56</b>
<b>Spis tabel</b>		<b>65</b>
<b>Bibliografia</b>		<b>66</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BASDAI</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i> )
<b>csLMPCh</b>	celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>DAS</b>	Wskaźnik Aktywności Choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i> )
<b>DMARD</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EULAR</b>	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>IgG4</b>	Immunoglobulina G podklasy 4
<b>IgM</b>	Immunoglobulina M
<b>IMDs</b>	Przewlekłe autoimmunologiczne choroby zapalne (ang. <i>Immune-Mediated Inflammatory Diseases</i> )
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>ksLMPCh</b>	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>LMPCh</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MTX</b>	Metotrieksat
<b>n. d.</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	National Institute of Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OB (ESR)</b>	Odczyn Biernackiego (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> )
<b>PASI</b>	Psoriasis Area Severity Index
<b>p. c.</b>	powierzchnia ciała
<b>PsA</b>	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RF</b>	Czynnik reumatoidalny (ang. <i>rheumatoid factor</i> )
<b>RTG</b>	Rentgenogram
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SSZ</b>	Sulfasalazyna
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
<b>USG</b>	Ultrasonografia

**WHO**  
**ZSK**

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)  
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łZS), zarówno u pacjentów dotychczas nie leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh), jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh.

## Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (łZS) jest przewlekłą chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Możliwe jest rozpoznanie łZS u osoby bez objawów skórnych łuszczycy (*arthritis psoriatica sine psoriasis*).

## Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy w populacji ocenia się na ~2%, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% chorych na łuszczycę. łZS występuje równie często u kobiet i mężczyzn, ale postać z zajęciem stawów kręgosłupa spotyka się 3 razy częściej u mężczyzn. Choroba zwykle rozpoczyna się między 20. a 50. r.ż., chociaż zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie między 9. a 12. r.ż. Nie ma dokładnych danych na temat zapadalności na łZS lub chorobowości w Polsce. Opierając się na danych z innych krajów można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce.

## Metody leczenia

Głównym celem leczenia jest długoterminowa optymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez opanowanie dolegliwości, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym oraz normalizację funkcjonowania i aktywności społecznej. Istotne znaczenie dla osiągnięcia tych celów ma zwalczanie zapalenia aż do uzyskania remisji. Leczenie dostosowuje się do dominujących zmian chorobowych i ich nasilenia. Obejmuje ono edukację chorego i jego rodziny, rehabilitację, w tym fizykoterapię i kinezyterapię, leczenie farmakologiczne i leczenie ortopedyczne. Leczenie farmakologiczne może obejmować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) i leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Wybór LMPCh zależy przede wszystkim od dominującej postaci choroby - zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od klasycznego syntetycznego LMPCh (ksLMPCh) - w pierwszej kolejności metotreksatu, a w przypadku jego nietolerancji lub przeciwwskazań - sulfasalazyny lub leflunomidu, ew. cyklosporyny. U chorych z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i niedostateczną odpowiedzią zaleca się zastosowanie inhibitora TNF-alfa lub inhibitora IL-17. U chorych nieodpowiadających dostatecznie na jeden inhibitor TNF-alfa należy rozważyć jego zmianę na inny lek z tej grupy. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF można zastosować inhibitor IL-12 i IL-23 lub inhibitor IL-17. Analizując zalecenia kliniczne z zakresu łZS należy mieć na uwadze, że najistotniejsze zalecenia w większości powstały w 2015 roku, kiedy nie były dostępne badania dla iksekizumabu, a doświadczenie z sekukinumabem było nie wielkie, stąd w większości wytycznych zapisano preferencje dla stosowania inhibitorów TNF-alfa, jednak u chorych, którzy mają choroby współwystępujące, wywiad infekcyjny czy inne preferencje terapii, nawet w ówczesnych wytycznych umiejscowiono inhibitory IL-17 w jednej linii z inhibitorami TNF. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niedostateczną odpowiedzią na przynajmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh nie są wskazane, można rozważyć zastosowanie celowanego syntetycznego LMPCh (csLMPCh). W przypadku zapalenia ścięgien i zapalenia palców nie wykazano skuteczności ksLMPCh.

## Sytuacja refundacyjna

Stosowanie bLMPCh w łZS w Polsce jest ograniczone kryteriami programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zgodnie z programem lekowym B.35., nie można zastosować więcej niż dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF- $\alpha$ , jeśli przyczyną odstąpienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii

substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. Według wytycznych EULAR, u chorych nieodpowiadających dostatecznie na jeden inhibitor TNF- $\alpha$  należy rozważyć jego zmianę na inny lek z tej grupy, a w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNFalfa można zastosować inhibitor IL-12 i IL-23 lub inhibitor IL-17 oraz w wybranych przypadkach także csLMPCh (wszystkie w skojarzeniu z ksLMPCh lub bez). Obecnie w Polsce refundowany jest jeden inhibitor IL-17 - sekukinumab.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania Taltz<sup>®</sup> ze środków publicznych w leczeniu tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (tZS), zarówno u pacjentów dotychczas nie leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh), jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh w ramach programu lekowego.

## Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z tłuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym (tZS) nieleczeni dotąd lekami biologicznymi lub po niepowodzeniu /nie tolerancji wcześniejszej terapii biologicznej;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi iksekizumab (Taltz<sup>®</sup>);
- (C) komparatory, do których należy:
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - odsetek pacjentów osiagających odpowiedź wg kryteriów American College of Rheumatology 20 (ACR20),
    - odsetek pacjentów osiagających odpowiedź wg kryteriów American College of Rheumatology 50 (ACR50),
    - odsetek pacjentów osiagających odpowiedź wg kryteriów American College of Rheumatology 70 (ACR70),
    - odsetek pacjentów osiagających odpowiedź pod względem kryteriów obszaru tłuszczycy i wskaźnika ciężkości (PASI) 75,
    - odsetek pacjentów osiagających odpowiedź pod względem kryteriów obszaru tłuszczycy i wskaźnika ciężkości (PASI) 90,
    - odsetek pacjentów osiagających odpowiedź pod względem kryteriów obszaru tłuszczycy i wskaźnika ciężkości (PASI) 100,
    - odsetek pacjentów osiagających całkowite ustąpienie zapalenia (ang. *enthesitis*) według oceny Leeds Enthesitis Index (LEI),
    - odsetek pacjentów osiagających minimalną aktywność choroby (MDA),
    - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku osiągniętych w 36-punktowym skróconym formularzu oceny stanu zdrowia (SF-36) - komponenta psychiczna (MCS),
    - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku osiągniętych w 36-punktowym skróconym formularzu oceny stanu zdrowia (SF-36) - komponenta fizyczna (PCS),
    - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem poziomu białka C-reaktywnego (CRP),
    - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie aktywności choroby mierzonej przy wykorzystaniu CRP (DAS28-CRP),



- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku uzyskanego w skali oceny numerycznej stopnia zmęczenia (NRS),
  - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie stanu zdrowia przy pomocy kwestionariusza oceny niepełnosprawności (HAQ-DI),
  - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wyniku w skali numerycznej oceny świądu (NRS),
- z zakresu bezpieczeństwa:
    - zdarzenia niepożądane ,
    - poważne zdarzenia niepożądane ,
    - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ,
    - infekcje ,
    - poważne infekcje .
- (S) typ badań , tj.: randomizowane , kontrolowane badania kliniczne .

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych iksekizumu (Taltz®) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), dotychczas nieleczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh), jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh.

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) jest przewlekłą chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Możliwe jest rozpoznanie ŁZS u osoby bez objawów skórnych łuszczycy [Szczeklik 2016].

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

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu (arthritis mutilans), gdzie dochodzi do ostędziły kości palców (pálce teleskopowe) oraz uogólnionej ankylozy stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych lub bez, które może być ograniczone do jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

### 2.2 Etiologia i patogeneza

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

Sz szczególnie istotne dla rozwoju choroby wydają się antygeny z grupy HLA. W postaci osiowej ŁZS częściej występuje antygen HLA-B27, w postaci obwodowej z nadżerkami stawowymi - HLA-DR4, a w arthritis mutilans - HLA-DR7, co wiąże się z ciężkim przebiegiem choroby.

Charakterystyczna dla przebiegu choroby jest wzmożona humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna. Obserwuje się również zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych, szczególnie IL-17, które prowadzą do destrukcji chrząstki i kości oraz odpowiadają za wyzwolenie bólu. Naukowcy dążyli do określenia roli komórek Th17 w zapaleniu stawów. W RZS i ŁZS poziomy IL-17 w surowicy nie były podwyższone w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Jednakże zwiększony odsetek komórek wytwarzających IL-17 został zidentyfikowany zarówno w RZS i ŁZS w porównaniu z kontrolą, gdy komórki T krwi obwodowej są stymulowane *ex vivo*. Co więcej, podtyp CD4+ IL-17+ występował w wyższych

stężeniach w płynie stawowym w RZS i ŁZS, podczas gdy limfocyty T CD8+ IL-17+ były zwiększone tylko w płynie maziowym w przypadku chorych na ŁZS. Ponadto liczba komórek wytwarzających CD8+ IL-17 u pacjentów z ŁZS korelowała z aktywnością choroby i ultrasonograficznymi sygnałami mięśniowo-szkieletowymi.

Zapalenie ścięgien, zapalenie palców, zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie błony maziowej, choroby paznokci i paznokci są cechami ŁZS. Ścieżki patogenetyczne, które leżą u podstaw tego różnorodnego zestawu cech fenotypowych, pozostawały nieznane aż do odkrycia osi IL-23/Th17. Obecnie oczywiste jest, że zdarzenia komórkowe wyzwalane przez cytokiny w tym szlaku zapewniają kluczowy wkład w mechanizmy chorobowe związane z heterogenicznymi cechami klinicznymi związanymi zarówno z ŁZS i spondyloartropatią. [Barnas 2015].

## 2.3 Rozpoznanie i diagnostyka

### 2.3.1 Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej kryteria CASPAR wprowadzone w 2006 r., których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4%. ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów (obwodowych, kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych) lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje  $\geq 3$  punkty w pięciu poniższych kategoriach: [Program lekowy B.35]

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

### 2.3.2 Badania pomocnicze

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

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego [Stanisławska-Biernat 2012, Szczekliki 2016].

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

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

Wśród najczęściej zgłaszanych objawów występują [Szczekliak 2016]:

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

Na podstawie obrazu klinicznego liczby zajętych obwodowych, obecności i nasilenia zmian skórnych, zajęcia osiowego, zapalenia przyczepów ścięgnistych oraz obecności dactylitis, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką.

Zgodnie z programem lekowym B.35, dotyczącym leczenia łuszczycowego zapalenia stawów [Program Lekowy B.35], aktywną i ciężką postać choroby stwierdza się pod następującymi warunkami:

- w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgnistych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych altematywnych kryteriów:
  - o wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:
    - liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) - co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
    - liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
    - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
    - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
    - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm

albo

- o wg DAS 28:
  - wartość DAS 28 - większa niż 5,1

albo

- o wg DAS:
  - wartość DAS - większa niż 3,7;
- o u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:
  - PASI większe niż 10 oraz
  - DLQI większe niż 10 oraz
  - BSA większe niż 10

program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgnistych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1;



- w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych)
  - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:
    - o wartość BASDAI  $\geq 4$  lub wartość ASDAS  $\geq 2,1$  - określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
    - o ból kręgosłupa  $\geq 4$  na wizualnej skali od 0 do 10 cm - określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
    - o ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Do powikłań należą: zakażenia (powikłanie leczenia immunosupresyjnego), wtórna amyloidoza i niewydolność nerek (wynikająca z przewlekłego procesu zapalnego, zakażeń i amyloidozy), ograniczenie sprawności, osteoporoza i zwężenie kanału kręgowego z towarzyszącymi objawami neurologicznymi. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do zniekształceń stawów i niepełnosprawności; w innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia. [Szczeklik 2016].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ocenia się, że łuszczycyca dotyka około 2% populacji, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% tej grupy chorych. ŁZS w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem postaci z zajęciem stawów kręgosłupa, która znacznie częściej jest spotykana wśród mężczyzn (3 razy częściej) [Szczeklik 2016]. Początek choroby przypada zwykle między 20. a 50. r.ż., choć zdarza się także postać młodzieńcza. Uważa się także, że ŁZS u pacjentów z łuszczycą często pozostaje niezdiagnozowane [Stolwijk 2012].

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii (jedno z dwóch badań określających zapadalność w Finlandii [Savolainen 2003]). Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia (inne badanie niż cytowane wcześniej) wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria

CASPAR, określa trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 - zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999 [Stolwijk 2012, Wilson 2009, Hanova 2010, Kaipainen-Seppanen 1996, Shbeeb 2000, Soderlin 2002, Alamanos 2003, Soriano 2011].

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

Nie ma dokładnych danych na temat zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia ZZSK). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys. [Szczeklik 2016].

Wnioskowane stosowanie iksekizumabu, ograniczone jest do populacji pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym. Na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych można stwierdzić, że do dnia 21.11.2018 r. w programie leczenia biologicznego uczestniczyło 2010 pacjentów z ŁZS. Zgodnie z programem, zarejestrowano 89 pacjentów z ŁZS w remisji [Protokół 116].

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

W ramach przeprowadzonego w Polsce projektu Konstruktywni, analizowano rozpowszechnienie oraz koszty chorób przewlekłych, a w szczególności zapalnych chorób autoimmunologicznych (IMIDs - *Immune-Mediated Inflammatory Diseases*), w tym łuszczycowego zapalenia stawów [Samoliński 2015].

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

W ramach projektu Konstruktywni przeprowadzono również badanie M2W – Wydajni w pracy, które miało na celu ocenę wpływu IMIDs na wydajność pracy. Analiza świadczeń wypłaconych przez ZUS w 2010 roku osobom z IMIDs, w tym z ŁZS, wykazała, że niezdolność do pracy osób z IMIDs wiązała się z wydatkami publicznego ubezpieczyciela rzędu 319 mln zł (renty z tytułu



niezdolności do pracy, renty socjalne). Największy udział rent z tytułu niezdolności do pracy w strukturze wydatków dotyczył ZZSK, RZS i ŁZS (w przypadku ŁZS - 81%). Największa liczba dni na zwolnieniu z powodu przewlekłych chorób zapalnych w ciągu roku jest wywołana łuszczycowym lub zapaleniem stawów towarzyszącym nieswoistym zapaleniom jelit - średnia liczba dni absencji w roku 2010 wynosiła 37. Średni koszt absencji chorobowej na osobę wyniósł dla ŁZS 1922 zł [Samoliński 2015].

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

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia jest długoterminowa optymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez opanowanie dolegliwości, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym oraz normalizację funkcjonowania i aktywności społecznej. Istotne znaczenie dla osiągnięcia tych celów ma zwalczanie zapalenia aż do uzyskania remisji. Leczenie dostosowuje się do dominujących zmian chorobowych i ich nasilenia. Leczenie może obejmować edukację chorego i jego rodziny, rehabilitację (fizykoterapię i kinezyterapię), leczenie farmakologiczne i ortopedyczne [Szczeklik 2016].

W leczeniu farmakologicznym wykorzystywane są [Szczeklik 2016]:

1. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) - leki pierwszego wyboru u większości chorych;
2. glikokortykosteroidy (GKS) - leczenie wspomagające w ograniczonej postaci choroby;
3. leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) - stosowane w przypadku nieskuteczności lub toksyczności NLPZ i GKS, a także przy niekorzystnym rokowaniu - wśród LMPCh wyróżnia się:
  - a. LMPCh syntetyczne:
    - i. konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh), wśród których znajdują się takie substancje, jak metotreksat, sulfasalazyna lub leflunomid;
    - ii. celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csLMPCh) - np. tofacytynib;
  - b. LMPCh biologiczne:

- i. biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh), w ramach której dostępne są m.in. inhibitory TNF-alfa (adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept) oraz inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab).;

Sposób leczenia przy użyciu LMPCh zależy od dominującej postaci choroby - zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od ksLMPCh (w pierwszej kolejności metotreksatu, a w przypadku jego nietolerancji lub przeciwwskazań – sulfasalazyny lub leflunomidu, ew. cyklosporyny). U chorych z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i niedostateczną odpowiedzią zaleca się zastosowanie inhibitora TNF-alfa lub inhibitora IL-17. U chorych nieodpowiadających dostatecznie na jeden inhibitor TNF-alfa należy rozważyć jego zmianę na inny lek z tej grupy lub inhibitor IL-17. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF-alfa można zastosować inhibitor IL-12 i IL-23 lub inhibitor IL-17. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niedostateczną odpowiedzią na przynajmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh nie są wskazane, można rozważyć zastosowanie celowanego syntetycznego LMPCh. W przypadku zapalenia ścięgien i zapalenia palców nie wykazano skuteczności ksLMPCh. [Tlustochowicz 2016]

Obecnie leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym odbywa się w warunkach polskiej opieki medycznej w ramach programu lekowego:

- B.35. Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3).

W ramach tego programu lekowego refundowane są następujące substancje:

- inhibitory TNF-alfa:
  - o adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab;
- inhibitor IL-17:
  - o sekukinumab.

## 2.7 bLMPCh w terapii ŁZS w Polsce

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r., w ramach programu finansowane jest leczenie (w nawiasie podano dawkowanie w ŁZS) [Obwieszczenie MZ]:

- adalimumabem (wstrzyknięcie podskórne w dawce 40 mg co 2 tygodnie);
- certolizumabem pegol (wstrzyknięcie podskórne w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub alternatywnie 400 mg co 4 tygodnie);
- etanerceptem (wstrzyknięcie podskórne w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg co tydzień);

- golimumabem (wstrzyknięcie podskórne w dawce 50 mg raz na miesiąc tego samego dnia każdego miesiąca);
- infliksymabem (5 mg/kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej; następnie po 2 i 6 tygodniach, a potem co 8 tygodni);
- sekukinumabem (u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF-alfa, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące; każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg; u innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące; w zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg).

W przypadku pacjentów z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych, bLMPCh powinny być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem w dawce 25 mg/tydzień, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu lub brak tolerancji tego leczenia.

Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;
- z aktywną i ciężką postacią choroby;
- z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR /GRAPPA /ASAS.

Kryteria diagnostyczne CASPAR zostały opisane w rozdziale 2.3.1.

W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF- $\alpha$ , jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.

Monitorowanie leczenia w przypadku inhibitorów TNF- $\alpha$  następuje po 90 dniach ( $\pm$  14 dni) i 180 dniach ( $\pm$  28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Monitorowanie terapii sekukinumabem następuje natomiast po 120 dniach ( $\pm$  14 dni) i 210 dniach ( $\pm$  28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Należy wykonać następujące badania:

- morfologię krwi;
- odczyn Biernackiego (OB);
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT);
- aktywność aminotransferazy al aninowej (AlAT),

oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana, należy powtarzać powyższe badania po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm$  28 dni).

## 2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów o charakterze wytycznych, rekomendacji lub zaleceń, dotyczących postępowania w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), w szczególności takich, w których odnosiło się do tematyki leczenia bLMPCh. W tym celu przeszukiwano strony organizacji zajmujących się szeroko pojętą tematyką ochrony zdrowia, takich jak WHO czy NICE, a także organizacji zajmujących się ściśle tematyką reumatologii lub dermatologii. Dodatkowo przeszukano strony najważniejszych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA. Szukano także opinii i konsensusów eksperckich.

W toku przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych. Przyjęto datę odcięcia na 2012 rok, ze względu na fakt, że wytyczne starsze, a w szczególności opublikowane wcześniej niż 5 lat temu z dużym prawdopodobieństwem mogą być nieaktualne. W przypadku zidentyfikowania wytycznych jednej organizacji z różnych lat, uwzględniano wyłącznie najnowsze wytyczne lub wytyczne starsze uzupełniano o nowe dane z aktualizacji.

W toku przeszukiwania odrzucano dokumenty, które w żaden sposób nie odnosiły się do ŁZS oraz dokumenty, w których autorzy nie formułowali własnych, pierwotnych wniosków, lecz powielali wytyczne innych organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.12.2018 r. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej:

- wytyczne American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation (ACR/NPF), 2018;
- wytyczne The European League Against Rheumatism (EULAR), 2015 i ich aktualizacja z 2016 roku;
- rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), 2014;
- wytyczne Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), 2015;
- wytyczne Spanish Society of Rheumatology (SSR), 2017.

Włączono także 3 wytyczne praktyki klinicznej zidentyfikowanych przez autorów AWA nr OT.4351.15.2017 dla sekukinumabu we wskazaniu leczenie łuszczycowego zapalenia stawów, ukończonej 14.06.2017 r.:

- wytyczne British Association of Dermatologists (BAD), 2017;<sup>7</sup>
- wytyczne Portuguese Society of Rheumatology (PSR), 2015;
- stanowisko grupy francuskich ekspertów (FGE), 2014;

---

<sup>7</sup> Wytyczne jako takie dotyczą postępowania w łuszczycy plackowatej, ale odnoszą się także do kwestii łuszczycowego zapalenia stawów; jako że oba schorzenia często współwystępują ze sobą, zdecydowano się, za autorami AWA AOTMiT uwzględnić niniejsze wytyczne.

---

- stanowisko grupy hiszpańskich ekspertów (HGE), 2014.

W Tab. 1 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Należy zwrócić uwagę, że niemal wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane zanim produkt leczniczy Taltz został zatwierdzony przez Komisję Europejską do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma LMPCh albo nie tolerują takiego leczenia (tj. 18 stycznia 2018 roku).

Po uzyskaniu rejestracji Taltz w ŁZS powstały jedynie wytyczne ACR/NPF 2018. We wspomnianych wytycznych w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów z aktywnym ŁZS zaleca się stosowanie leczenia inhibitorem TNF-alfa lub ksLMPCh raczej niż inhibitor IL-17/IL-12/23. Zgodnie z wytycznymi, inhibitory IL-17 lub IL-12/23 można stosować zamiast inhibitorów TNF-alfa u pacjentów z ciężką łuszczycą lub przeciwwskazaniami do inhibitorów TNF-alfa oraz zamiast ksLMPCh u pacjentów z ciężką łuszczycą lub ciężkim ŁZS. W zaleceniach zaznaczono, iż inhibitor IL-17 jest preferowany w stosunku do inhibitora IL-12/23. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia ksLMPCh przejście na inhibitor TNF-alfa, IL-17 lub IL-12/23 jest preferowane w stosunku do zmiany na inny lek z grupy ksLMPCh. Autorzy wytycznych zalecają stosowanie inhibitora TNF-alfa raczej niż inhibitora IL-17 lub IL-12/23, abataceptu lub tofacytynibu. Inhibitory IL-17 są preferowane w stosunku do inhibitora IL-12/23, abataceptu lub tofacytynibu. Zaleca się stosowanie inhibitora IL-12/23 raczej niż abataceptu lub tofacytynibu. U pacjentów z przeciwwskazaniami do inhibitorów TNF-alfa można stosować inhibitory IL-12/23 lub IL-17, abatacept lub tofacytynib. U pacjentów z ciężką łuszczycą zamiast inhibitorów TNF-alfa można zastosować inhibitor IL-12/23 lub IL-17. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo monoterapii inhibitorem TNF-alfa, zaleca się zmianę terapii na monoterapię innym inhibitorem TNF-alfa, raczej niż zmianę na inhibitor IL-12/23 lub IL-17, abatacept lub tofacytynib lub dodanie MTX do obecnego leczenia. Inhibitor IL-12/23 lub IL-17, abatacept lub tofacytynib można stosować zamiast monoterapii innym inhibitorem TNF-alfa w przypadku nieskuteczności inhibitora TNF-alfa lub poważnego zdarzenia niepożądanego spowodowanego przez lek z tej grupy. Inhibitory IL-17 lub IL-12/23 można zastosować zamiast inhibitora TNF-alfa, szczególnie w przypadku współwystępowania ciężkiej łuszczycy.

**Tab. 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>ACR/NPF 2018</b>	<p><u>W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy zastosować inhibitor TNF-alfa, który jest preferowany ponad ksLMPCh [rekomendacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>2. Należy zastosować inhibitor TNF-alfa raczej niż IL-17 lub IL-12/23 [rekomendacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>3. Należy zastosować ksLMPCh raczej niż IL-17 lub IL-12/23 [rekomendacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>4. Preferowane jest leczenie metotreksatem ponad NLPZ [rekomendacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> </ol>



	<p>5. Spośród 2 inhibitorów interleukiny, preferowany jest IL-17 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</p> <p><u>W przypadku pacjentów z ŁZS aktywnym pomimo zastosowania ksLMPCh:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preferowane jest zastosowanie inhibitora TNF-alfa raczej niż zmiana na inny ksLMPCh [rekomen-dacja warunkowa; umiarkowany poziom dowodów]</li> <li>2. Należy zastosować TNF-alfa raczej niż IL-17 lub IL-12/23 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów umiarkowany]</li> <li>3. Należy zastosować TNF-alfa raczej niż abatacept lub tofacytynib [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>4. Należy zastosować IL-17 raczej niż inny ksLMPCh [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>5.</li> <li>6. Należy zastosować IL-17 raczej niż abatacept lub tofacytynib [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>7. Należy zastosować IL-12/23 raczej niż inny ksLMPCh, abatacept lub tofacytynib [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>8. Preferowana jest monoterapia IL-17 bardziej niż leczenie skojarzone z MTX [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> </ol> <p><u>W przypadku pacjentów po uprzedniej monoterapii inhibitorem TNF-alfa:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preferowana jest zmiana na inny inhibitor TNF-alfa raczej niż na IL-17 lub IL-12/23, a także niż abatacept lub tofacytynib [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>2. Preferowana jest zmiana na inny inhibitor TNF-alfa raczej niż dodanie MTX do aktualnie stosowanego inhibitora [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>3. IL-17 jest preferowana ponad IL-12/23, abataceptem i tofacytynibem [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>4. IL-12/23 jest preferowana ponad abataceptem i tofacytynibem [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów niski]</li> <li>5. Preferowana jest zmiana na monoterapię innym inhibitorem TNF-alfa niż na leczenie skojarzone z MTX, podobnie, preferowana jest monoterapia interleukiną niż skojarzenie z MTX [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> </ol> <p><u>W przypadku pacjentów po uprzedniej terapii skojarzonej inhibitorem TNF-alfa i MTX:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preferowana jest zmiana na skojarzenie z innym inhibitorem TNF-alfa i MTX niż na monoterapię TNF-alfa [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>2. Preferowana jest monoterapia inhibitorem interleukiny niż leczenie skojarzone inhibitorem interleukiny i MTX [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> </ol> <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo monoterapii IL-17:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preferowana jest zmiana na inhibitor TNF-alfa raczej niż na inhibitor IL-12/23 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>2. Preferowana jest zmiana na inhibitor TNF-alfa raczej niż na inny inhibitor IL-17 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>3. Preferowana jest zmiana na inhibitor TNF-alfa raczej niż dodanie MTX do IL-17 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>4. Preferowana jest zmiana na IL-12/23 raczej niż na inny IL-17 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> <li>5. Preferowana jest zmiana na IL-12/23 raczej niż dodanie MTX do IL-17 [rekomen-dacja warunkowa; poziom dowodów bardzo niski]</li> </ol> <p><u>Podsumowanie:</u></p>
--	--

	<p>W momencie formułowania niniejszych wytycznych złożono wnioski o ocenę i potencjalne zatwierdzenie ixekizumabu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i z tego powodu został uwzględniony w wytycznych. Fakt niedawnego zarejestrowania leku w analizowanym wskazaniu rzutu je na poziom dowodów, ponieważ badania są wciąż w toku, mimo to leczenie IL-17 zostało uwzględnione w ramach wytycznych we wszystkich liniach leczenia. Warto zauważyć również, że ACR nie rozróżnia leków we wnętrzu grupy inhibitorów IL-17, co świadczy o tym, iż sekukinumab i ixekizumab są pozycjonowane tak samo.</p> <p><u>Charakter rekomendacji:</u></p> <p>Zalecenie warunkowe oznacza, że panel uznał, że pożądane skutki zastosowania się do zaleceń prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi skutkami, więc przebieg postępowania dotyczyłby większości pacjentów, ale nie wielki odsetek klinicystów/pacjentów może nie chcieć stosować się do zaleceń. Z tego względu zalecenia warunkowe są zależne od preferencji i zawsze gwarantują wspólne podejście do podejmowania decyzji. Autorzy zaleceń w przypadku zaleceń warunkowych stosują wyrażenia "jest zalecane raczej niż" lub "jest/byłoby zalecane". Autorzy określają warunki, w których mniej preferowany lek może być użyty przez użycie wyrażenia "może być użyty" lub "można rozważyć" lub "Y (mniej preferowany lek) może być użyty zamiast X (preferowany lek)" lub "można rozważyć Y zamiast X (preferowany lek)".</p> <p>Zalecenia warunkowe są zwykle oparte na dowodach o niskiej do bardzo niskiej jakości (w rzadkich przypadkach o umiarkowanej jakości).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Poziom dowodów wskazuje na jakość źródeł, na których oparte są zalecenia. Poziom dowodów określano w oparciu o kryteria GRADE.</p>
<p>EULAR 2015 i aktualizacja z 2016 roku - EULAR 2016</p>	<p><u>Nadrzędne zasady</u></p> <p>A. ŁZS jest potencjalnie ciężką chorobą o heterogennym obrazie klinicznym, która może wymagać wielodyscyplinarnego leczenia.</p> <p>B. Leczenie chorych na ŁZS powinno mieć na celu najlepszą opiekę nad pacjentem i musi być oparte na wspólnych decyzjach chorego i reumatologa, uwzględniających skuteczność, bezpieczeństwo i koszty terapii.</p> <p>C. Reumatolodzy są specjalistami, do których przede wszystkim należy leczenie objawów w mięśniowo-szkieletowych choroby. W przypadku znaczącego klinicznie zajęcia skóry reumatolog i dermatolog powinni współpracować w diagnostyce i leczeniu.</p> <p>D. Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest osiągnięcie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez kontrolę objawów choroby, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Zniesienie stanu zapalnego jest ważnym czynnikiem na drodze do osiągnięcia tych celów.</p> <p>E. W leczeniu chorych na ŁZS należy uwzględnić objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące.</p> <p><u>Zalecenia - EULAR 2015</u></p> <p>1. Celem leczenia powinno być osiągnięcie remisji lub minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i właściwe dostosowywanie terapii [siła zaleceń A/poziom dowodów 1b].</p> <p>2. U chorych na ŁZS można stosować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w celu łagodzenia objawów podmiotowych i przedmiotowych ze strony układu mięśniowo-szkieletowego [siła zaleceń A/poziom dowodów 1b].</p>

	<p>3. U chorych z obwodową postacią łZS, zwłaszcza z obrzękiem wielu stawów, uszkodzeniem strukturalnym wynikającym z aktywnego zapalenia, wysokimi wartościami CRP/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi [B/3], na wczesnym etapie leczenia należy rozważyć zastosowanie konwencjonalnego syntetycznego leku modyfikującego przebieg choroby (ksLMPCh) [B/1b] [siła zaleceń B/poziom dowodów 3], metotreksat (MTX) jest opcją preferowaną u chorych z istotnym zajęciem skóry [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p>4. Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (GKS) u chorych na łZS należy rozważyć jako leczenie uzupełniające [siła zaleceń C/poziom dowodów 3b]. GKS ogólnoustrojowe powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością, w najmniejszej skutecznej dawce [siła zaleceń C/poziom dowodów 4].</p> <p>5. U chorych z postacią obwodową łZS i z niedostateczną odpowiedzią na <math>\geq 1</math> ksLMPCh należy rozpocząć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF-alfa [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p>6. U chorych z obwodową postacią łZS i z niedostateczną odpowiedzią na <math>\geq 1</math> ksLMPCh, dla których inhibitory TNF nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie bLMPCh skierowanych przeciwko IL-12/23 lub IL-17 [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p>7. U chorych z obwodową postacią łZS i z niedostateczną odpowiedzią na <math>\geq 1</math> ksLMPCh, dla których bLMPCh nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie celowanego syntetycznego LMPCh (csLMPCh), takiego jak inhibitor PDE 4 [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p>8. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych i/lub z zapaleniem palców oraz z niedostateczną odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh, którym zgodnie z obecną praktyką jest inhibitor TNF-alfa [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p>9. U chorych z dominującą i aktywną postacią osiową (objawami ze strony kręgosłupa i struktur przykręgosłupowych) oraz z niedostateczną odpowiedzią na NLPZ należy rozważyć zastosowanie bLMPCh, którym zgodnie z obecną praktyką jest inhibitor TNF-alfa [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p>10. U chorych, którzy nie odpowiadają zadowalająco na leczenie jednym bLMPCh, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy, w tym zmianę inhibitora TNF-alfa na inny [siła zaleceń B/poziom dowodów 1b].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a - dowody z przeglądu systematycznego obejmującego homogeniczne RCT  1b - dowody z pojedynczych RCT (z wąskimi przedziałami ufności)  1c - dane z wszystkich powyższych lub inne</p> <p>2a - dane z przeglądu systematycznego homogenicznych badań kohortowych  2b - dane z pojedynczych badań kohortowych (włączając RCT niskiej jakości, np. &lt;80% obserwowanych pacjentów)  2c - dane z badań ukierunkowanych na wyniki; dane z badań ekologicznych</p> <p>3a - dane z przeglądu systematycznego homogenicznych badań kliniczno-kohortowych  3b - dane z pojedynczych badań kliniczno-kohortowych</p> <p>4 - dane z serii przypadków (oraz niskiej jakości badań kohortowych lub kliniczno-kohortowych)</p> <p>5 - dane na podstawie opinii ekspertów</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A - spójne badania z 1 poziomu dowodów</p>
--	---



	<p>B - spójne badania z 2 lub 3 poziomymi dowodami lub ekstrapolacje z badań z 1 poziomu dowodów</p> <p>C - badania z 4 poziomymi dowodami lub ekstrapolacje z badań z 2 lub 3 poziomymi dowodami</p> <p>D - doniesienia z 5 poziomymi dowodami lub problematycznie niespójne lub badania bez wniosków końcowych z jakiegokolwiek poziomu dowodów. [EULAR 2014]</p> <p><u>Fazy leczenia tłuszczycowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR</u></p> <p><b>Faza 1.</b></p> <p>Jeśli rozpoznano aktywne tłuszczycowe zapalenie stawów, podać NLPZ, ewentualnie miejscowe wstrzyknięcia GKS. Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3-6 miesiącach leczenia, przejść do fazy 2. Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórnymi lub bez), przejść do fazy 2. od razu. Jeśli nasilone są zmiany skórne, skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz).</p> <p><b>Faza 2.</b></p> <p>Przejść do tej fazy w przypadku, gdy leki stosowane w fazie 1 były nieskuteczne lub wystąpiły działania niepożądane. W postaci dominującym zajęciem stawów w obwodowych w pierwszej kolejności stosować metotreksat we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać leflunomid lub sulfasalazynę (albo cyklosporynę A). W zajęciu stawów osiowych, entesitis i dactylitis należy od razu włączyć bLMPCh. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3-6 miesiącach, należy kontynuować leczenie. Jeśli nie, przejść do fazy 3. Jeśli na etapie fazy 1 stwierdzono dominujące objawy osiowe lub ciężkie entesitis, należy przejść bezpośrednio do fazy 3.</p> <p><b>Faza 3.</b></p> <p>Przejść do tej fazy w przypadku przy braku skuteczności lub gdy wystąpi toksyczność z powodu leków stosowanych w fazie 2. W tej fazie należy zastosować leczenie bLMPCh, zwykle iTNF. Jeśli jego stosowanie jest przeciwwskazane, można zastosować inhibitor IL-12/IL-23 lub IL-17, w wybranych przypadkach także csLMPCh (wszystkie z lub bez ksLMPCh). Podobnie postępować, jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie entesitis. Jeśli nie osiągnięto zamierzonego efektu, należy przejść do fazy 4.</p> <p><b>Faza 4.</b></p> <p>Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie 3. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny lub bLMPCh o innym mechanizmie działania, lub csLMPCh (+ ksLMPCh). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3-6 miesiącach, zastosować kolejny bLMPCh.</p> <p><u>Podsumowanie</u></p> <p>Analizując wytyczne EULAR należy mieć na uwadze, że są to wytyczne dość stare i mało aktualne, ze względu na szybki rozwój technologii medycznych w tej dziedzinie medycyny. W wytycznych wskazano, iż u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF-alfa nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie innych bLMPCh (inhibitory IL-12/23 lub IL-17). W czasie wydania zaleceń pojawiły się pierwsze odniesienia na temat skuteczności inhibitorów IL-17 w ŁS.</p>
GRAPPA 2015 (międzynarodowa)	<p>W wytycznych GRAPPA z 2015 roku przedstawiono następujące rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów IL-17:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• silne rekomendacje:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o leczenie łuszczycy plackowatej;</li> <li>• warunkowe rekomendacje w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zapalenia stawów obwodowych u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh;</li> <li>o zapalenia stawów obwodowych u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne;</li> <li>o osiowego łZS u pacjentów, którzy nie stosowali przedtem żadnych leków biologicznych;</li> <li>o osiowego łZS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne;</li> <li>o zapalenia palców;</li> <li>o zapalenia przyczepów ścięgniowych;</li> <li>o łuszczycy paznokci;</li> </ul> </li> <li>• nie rekomendowane, ze względu na brak dowodów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leczenie zapalenia stawów obwodowych u pacjentów, którzy nie stosowali przedtem żadnych LMPCh.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Zalecenia mogą być za lub przeciw leczeniu i mogą być silne lub warunkowe, w oparciu o najlepsze dowody naukowe i odpowiedni kontekst kliniczny dla systemu GRADE. Cała grupa ekspercka zdecydowała, że zalecenia oparte na badaniach o wysokiej jakości publikowane wyłącznie jako abstrakty powinny być traktowane wyłącznie jako warunkowe zalecenia. Silne rekomendacje są oparte na dowodach wysokiej jakości opublikowanych w postaci publikacji.</p> <p><u>Podsumowanie:</u> W rekomendacji zaznaczono, że inhibitory IL-17 są rekomendowane w przypadku większości manifestacji i linii terapii łZS. Zalecenia są warunkowe, co wynika najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie wydawania zaleceń była to nowa terapia w tym wskazaniu, dopiero poddawana badaniom i z dużym prawdopodobieństwem jedynie opublikowane dowody były w formie doniesień konferencyjnych, a jak ustalono a priori, dowody badań na wet wysokiej jakości, jednak opublikowanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych były przez autorów zaleceń traktowane jako warunkowe.</p>
SSR 2017 (Hiszpania)	<p>Zaleca się stosowanie bLMPCh u pacjentów z łZS z zajęciem stawów obwodowych i brakiem /nie wystarczającą odpowiedzią na <math>\geq 1</math> ksLMPCh (poziom dowodów: 1b, siła zaleceń: A).</p> <p>Terapia bLMPCh jest zalecana dla pacjentów z łZS z zajęciem stawów obwodowych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jeden ksLMPCh (poziom dowodów: 1b, siła zaleceń: A).</p> <p>Terapia bLMPCh jest zalecana w monoterapii i w połączeniu z ksLMPCh w przypadku wszystkich chorych na łZS z zajęciem stawów obwodowych. Leczenie skojarzone z MTX może zwiększyć skuteczność inhibitorów TNF - zwłaszcza monoklonalnych przeciwciał o budowie chimerycznej (iksekizumab) (poziom dowodów: 2b, siła zaleceń: C).</p> <p>U pacjentów z łZS z zajęciem stawów obwodowych po niepowodzeniu leczenia TNFi zaleca się zmianę na inny inhibitor TNF albo lek o innym mechanizmie działania, taki jak inhibitor IL-12/23 lub IL-17 lub csLMPCh (apremilast) (poziom dowodów: 1b, 2b, siła zaleceń: B).</p> <p>Terapia bLMPCh lub csLMPCh (apremilast) jest zalecana u pacjentów z łZS i enthesitis opornym na NLPZ i leczenie miejscowe (poziom dowodów: 2b, siła zaleceń: C).</p>

	<p>Zaleca się leczenie bLMPCh lub csLMPCh (apremilast) u pacjentów z tZS i dactylitis opornych na NLPZ i kortykosteroidy (poziom dowodów: 2b, siła zaleceń: C).</p> <p>Terapia bLMPCh (inhibitor TNF lub IL-17) jest zalecana u pacjentów z tZS z zajęciem stawów osiowych opornym na NLPZ (poziom dowodów: 4, siła zaleceń: D).</p> <p>Nie zaleca się stosowania ksLMPCh w przypadku tZS z zajęciem stawów osiowych (poziom dowodów: 2b, siła zaleceń: C).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a - dowody z przeglądu systematycznego obejmującego homogeniczne RCT</p> <p>1b - dowody z pojedynczych RCT (z wąskimi przedziałami ufności)</p> <p>1c - dane z wszystkich powyższych lub inne</p> <p>2a - dane z przeglądu systematycznego homogenicznych badań kohortowych</p> <p>2b - dane z pojedynczych badań kohortowych (włączając RCT niskiej jakości, np. &lt;80% obserwowanych pacjentów)</p> <p>2c - dane z badań ukierunkowanych na wyniki; dane z badań ekologicznych</p> <p>3a - dane z przeglądu systematycznego homogenicznych badań kliniczno-kohortowych</p> <p>3b - dane z pojedynczych badań kliniczno-kohortowych</p> <p>4 - dane z serii przypadków (oraz niskiej jakości badań kohortowych lub kliniczno-kohortowych)</p> <p>5 - dane na podstawie opinii ekspertów</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A - spójne badania z 1 poziomu dowodów</p> <p>B - spójne badania z 2 lub 3 poziomu dowodów lub ekstrapolacje z badań z 1 poziomu dowodów</p> <p>C - badania z 4 poziomu dowodów lub ekstrapolacje z badań z 2 lub 3 poziomu dowodów</p> <p>D - doniesienia z 5 poziomu dowodów lub problematycznie niespójne lub niekonkludujące badania z jakiegokolwiek poziomu dowodów.</p> <p><u>Podsumowanie:</u></p> <p>Autorzy wytycznych wskazują, że wykazano skuteczność substancji o innym mechanizmie działania niż inhibitory TNF, ustekinumabu (inhibitor IL-12/23) i sekukinumabu (inhibitor IL-17) w kontrolowaniu objawów tZS i hamowaniu progresji radiologicznej, co jest również istotne dla pacjentów z tZS i niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh, szczególnie w przypadkach z zajęciem skóry.</p> <p>Pomimo braku badań klinicznych, które bezpośrednio porównują skuteczność różnych substancji stosowanych w tZS, nie wydaje się, aby różnice między nimi były znaczące. Wszystkie są efektywną opcją leczenia w przypadku niepowodzenia syntetycznego LMPCh. Jednakże, w oparciu o wieloletnie doświadczenie w praktyce klinicznej i odzwierciedlone w różnych rejestrach międzynarodowych, panel ekspertów na dzień wydania zaleceń sugeruje inhibitory TNF jako pierwszą opcję, przy czym inne leki, tym inhibitory IL-17, są również ważnymi opcjami, przy wyborze których decydujące powinno być kryterium medyczne.</p>
--	--

<p>BAD 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Terapia biologiczna może być rozważona wcześniej (np. po niepowodzeniu metotreksatu, w przypadku, gdy nie jest on tolerowany lub istnieją przeciwwskazania do jego zastosowania) u osób z łuszczycą typu ciężkiego, (tj. BSA &gt;10% lub PASI <math>\geq</math>10 lub co najmniej „umiarkowana” ocena globalna wg lekarza bądź łuszczycy jest małe nasilenie i jest związana z istotnym uszkodzeniem funkcjonalnym i/lub wysokim poziomem zajęcia, np. choroby paznokci lub zajęcie miejsc trudnych do leczenia, takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy, zgięcia i genitalia), z jednoczesnym tZS, lub u których łuszczycy jest uporczywa (rekomendacja: słaba).</p> <p>Alternatywna terapia, w tym innym lekiem biologicznym, może być rozważona w przypadku niepowodzenia wcześniejszych terapii, ich nietolerancji, lub przeciwwskazań (rekomendacja: słaba).</p> <p>Leczenie powinno być dobierane indywidualnie (rekomendacja: silna).</p> <p>Dorostym pacjentom z łuszczycą, którzy spełniają kryteria terapii biologicznej (patrz pierwsze zdanie) w ramach I linii można zaoferować ustekinumab (rekomendacja: silna). Można też zaoferować adalimumab u osób z łuszczycą, szczególnie wraz z tZS (rekomendacja: silna) lub sekukinumab u pacjentów z łuszczycą z tZS lub bez (rekomendacja: słaba).</p>
<p>PSR 2015 (Portugalia)</p>	<p>Terapia bLMPCh jest zalecana w leczeniu aktywnego tZS z zajęciem przyczepów ścięgniętych, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na <math>\geq</math> 1 klasyczny LMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez <math>\geq</math> 3 miesiące w standardowej dawce docelowej, o ile nie wystąpi nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazanie.</p> <p>Osoby z aktywnym tZS z zajęciem przyczepów ścięgniętych są kandydatami do leczenia bLMPCh, kiedy BASDAI <math>\geq</math> 4 lub ASDAS <math>\geq</math> 2,1, w dwóch oddzielnych pomiarach, wykonanych w <math>\geq</math> 1 miesięcznych odstęпах i przy pozytywnej opinii reumatologa.</p> <p>Terapia bLMPCh jest zalecana u pacjentów z tZS z uporczywym (<math>\geq</math> 3 miesiące) aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych lub zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów lub klasyczne, syntetyczne LMPCh i <math>\geq</math> 2 miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów).</p>
<p>PTD 2014 (Polska)</p>	<p>Terapia bLMPCh, ze względu na wysoki koszt, w chwili wydawania zaleceń w opinii autorów powinna być zarezerwowana jedynie dla tych pacjentów, u których poza odpowiednio nasiloną łuszczycą plackowatą stwierdzono także nieskuteczność dwóch innych metod terapii systemowej łuszczycy (fotochemioterapia, cyklosporyna A, metotreksat lub acytrytyny) lub którzy mają potwierdzone przeciwwskazania do zastosowania przynajmniej dwóch klasycznych metod leczenia ogólnego łuszczycy i/lub u których występowały objawy nietolerancji przynajmniej dwóch metod terapii ogólnej łuszczycy i fakt ten został odnotowany w dokumentacji medycznej.</p> <p>Nie rekomenduje się żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru (indywidualna decyzja lekarza przy uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa). Nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p> <p>Przy interpretacji wytycznych należy mieć na uwadze, iż zostały wydane dość dawno temu, i nie są obecnie aktualne, ze względu na szybki rozwój terapii w tej dziedzinie.</p>
<p>FGE 2014 (Francja)</p>	<p>Leki biologiczne zaleca się do stosowania w III linii leczenia (po niepowodzeniu konwencjonalnych LMPCh) obwodowego tZS w przypadku zajęcia wielu stawów lub w II linii leczenia (po niepowodzeniu: NLPZ) tZS osiowego lub z zapaleniem przyczepów ścięgniętych/zapaleniem palców (siła zaleceń: B).</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p>

	Poziom dowód w potwierdzających każde zalecenie został oceniony zgodnie z oceną poziomu dowodów wg oksfordzkiego centrum EBM. W przypadku niejednoznaczności dotyczące odpowiedniej klasy lub poziomu dowodów wybrano niższą klasę lub poziom.
HGE 2014 (Hiszpania)	Leczenie biologiczne powinno być rozważone po niewłaściwej odpowiedzi na LMPCh w dominującym obwodowym ŁZS. Jest także zalecane w osiowym ŁZS po niewłaściwej odpowiedzi na NLPZ lub gdy skórne manifestacje choroby są oporne na leczenie miejscowe lub wymagają leczenia systemowego.

## 2.9 Wybór populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), spełniający następujące kryteria włączenia do programu lekowego:

1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.

2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby,
- c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.

3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:

- a) łuszczyca obecnie - 2 pkt. albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę - 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia - 1 pkt,
- b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa - 1 pkt,
- c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) - 1 pkt,
- d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw napałka, bruzdowanie, hiperkeratoza) - 1 pkt,



- e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) - 1 pkt.

4) Aktywna i ciężka postać choroby:

- a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych dodatkowych kryteriów:

1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:

- liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) - co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
- liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyl oartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm

albo

2) wg DAS 28:

- wartość DAS 28 - większa niż 5,1

albo

3) wg DAS:

- wartość DAS - większa niż 3,7

4) u pacjentów z aktywną i ciężką postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- PASI większe niż 10 oraz
- DLQI większe niż 10 oraz
- BSA większe niż 10

program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniętych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1;

b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- wartość BASDAI  $\geq 4$  lub wartość ASDAS  $\geq 2,1$  - określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ból kręgosłupa  $\geq 4$  na wizualnej skali od 0 do 10 cm - określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:

a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej);

u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;

b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.

6) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.  
Oszacowanie liczebności przedstawiono w rozdziale dotyczącym epidemiologii (2.5).



## 3 Interwencja

Produkt leczniczy Taltz uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (EU/1/15/1085) wydane przez Europejską Agencję Leków 25.04.2016.

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drug) albo nie tolerują takiego leczenia co zostało zatwierdzone przez Komisję Europejską 18.01.2018 r

Iксеkizumab został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 26.02.2016 r.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ikсеkizumabu, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 2 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Taltz].

**Tab. 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Taltz® Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (wstrzyknięcia) lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napętłionym. Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do barwy jasnożółtej. Każda ampułko-strzykawka oraz każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napętłiony zawiera 80 mg ikсеkizumabu w 1 ml. Opakowania zawierają po 1, 2 lub 3 ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacze półautomatyczne napętłione. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Kod EAN: 5909991282950.
<b>Kod ATC</b>	L04AC
<b>Substancja czynna</b>	Iксеkizumab - rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, wytwarzane w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese Hamster Ovary</i> , CHO).
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego)
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnym (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą płackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam, jak w łuszczycy płackowatej. W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.

<b>Droga podania</b>	Podanie podskóme.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (<3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

Źródło: ChPL Taltz, EMA

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 3. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	25.04.2016, European Medicines Agency (EU/1/15/1085)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Łuszczycy plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Taltz, EMA

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

#### *Łuszczycy plackowata*

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - *disease-modifying antirheumatic drug*) albo nie tolerują takiego leczenia.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób, w których stosowanie produktu Taltz jest wskazane.

#### Dawkowanie

### *Łuszczycyca plackowata*

Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

### *Łuszczycowe zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam, jak w łuszczycy plackowatej.

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

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

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 75 lat jest ograniczona.

### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz w tej grupie pacjentów. Nie można określić zalecanej dawki.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Dane nie są dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego Taltz u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (kategoria młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów). Dane nie są dostępne. Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu leczniczego Taltz w łuszczycowym zapaleniu stawów u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Sposób podawania

Podanie podskórne.

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

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania.

### **3.1.4 Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC13.

#### **Mechanizm działania**

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

W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Znaczące klinicznie aktywne infekcje (np. czynna gruźlica).

### **3.1.6 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych podawano podskórną dawkę dochodzącą do 180 mg i nie odnotowano objawów toksyczności wymagających zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przedawkowania po jednorazowym podaniu podskórną dawkę dochodzącą do 240 mg bez żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W razie przedawkowania zaleca się obserwację pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

### **3.1.7 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań produktu należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje górnych dróg oddechowych (najczęściej nieżyt błony śluzowej nosa i gardła).

Niepożądane działania odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tab. 4) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej niepożądane działania sklasyfikowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego niepożądanego działania określono zgodnie z następującą zasadą: bardzo często

( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tab. 4 Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.**

Klasyfikacja organów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Infekcja górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>
	Często	Zakażenie grzybicze, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórnym) <sup>b</sup>
	Niezbyt często	Grypa <sup>b</sup> , niezbyt błony śluzowe nosa, kandydoza jamy ustnej <sup>c</sup> , zapalenie spojówek <sup>d</sup> , zapalenie tkanki łącznej <sup>d</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia <sup>e</sup> , małopłytkowość <sup>e</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny <sup>f</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, wyprysk
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>g</sup>

Badania kliniczne (fazy III) z grupą kontrolną placebo prowadzone z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej lub ciężką łuszczycą plakowatą leczonych ikselikumabem w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, ikselikumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo maksymalnie przez 12 tygodni lub z aktywnym leżącym w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, ikselikumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo maksymalnie przez 24 tygodnie.

<sup>a</sup> Do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się niezbyt błony śluzowej nosa i gardła oraz infekcję górnych dróg oddechowych.

<sup>b</sup> O opryszczkę pospolitą (śluzówkowo-skórną) definiuje się jako zdarzenia określone preferowanymi terminami: opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, opryszczka pospolita, opryszczka na rzędkach płciowych, opryszczkowe zapalenie skóry i opryszczka na rzędkach płciowych.

<sup>c</sup> Kandydozę jamy ustnej definiowano jako zdarzenia, w przypadku których określenia preferowane to „kandydoza jamy ustnej” i „zakażenie grzybicze jamy ustnej”.

<sup>d</sup> Zapalenie tkanki łącznej oznacza zapalenie tkanki łącznej wywołane przez gronkowca i zapalenie tkanki łącznej ucha zewnętrznego oraz róg.

<sup>e</sup> W badaniach dotyczących łuszczycy plakowatej odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała  $< 60$  kg niż u osób o masie ciała  $\geq 60$  kg (25% w porównaniu z 14% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2 tyg. i 1x4 tyg. uwzględnionych łącznie). W badaniach dotyczących łuszczycy w postaci stawów odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała  $< 100$  kg niż u osób o masie ciała  $\geq 100$  kg (24% w porównaniu z 13% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1x2 tyg. i 1x4 tyg. uwzględnionych łącznie). Ani w badaniach dotyczących łuszczycy plakowatej, ani w badaniach łuszczycy w postaci stawów zwiększenie częstości występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia w grupach leczonych według schematu 1x2 tyg. i 1x4 tyg. łącznie nie wiązało się ze wzrostem liczby przypadków rezygnacji z leczenia.

<sup>f</sup> Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych.

<sup>g</sup> Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

\* Niepożądane działania leku były podobne u pacjentów leczonych iksekizumabem w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej i łuszczykowego zapalenia stawów, poza częstotścią występowania grypy (często) i zapalenia spojówek (często) w badaniach klinicznych dotyczących łuszczykowego zapalenia stawów.

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób, w których stosowanie produktu Taltz® jest wskazane.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, produkt leczniczy Taltz® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.47. - Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla iksekizumabu (Taltz®)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 iksekizumabu (Taltz®)**

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania Taltz® ze środków publicznych w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS).

Zidentyfikowano grupę limitową, w której znajduje się lek Taltz® - co powoduje, iż lek spełnienia kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej - 1184.0, Iksekizumab.

## 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 iksekizumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia anty-TNF. W Tab. 7. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące iksekizumabu bez względu na wskazanie.

**Tab. 7. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii iksekizumabem.**

Miejsce i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RZ/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2017 z dnia 13 listopada 2017 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r.</p>	<p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy płakowatej (ICD-10 L40.0)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym na pebtrionym, 80 mg, kod EAN 5909991282950, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy płakowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydać go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia instrumentu do leczenia rzyty (RSS) zapewniającego efektywność kosztową leczenia oraz utrzymanie wydatków płatnika publicznego na obecnym poziomie.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym na pebtrionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy płakowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p>

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla iksekizumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 26.11.2018 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.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/>

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących stosowania iksekizumabu, z których 6 zostało wydanych w 2018 roku. Przeważająca większość rekomendacji ma charakter pozytywny. Wszystkie rekomendacje wskazują na wyższą skuteczność iksekizumabu względem placebo, wykazaną w zidentyfikowanych randomizowanych badaniach bezpośrednich (SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2). Wskazano także na zbliżoną skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi terapiami bLMPCh stosowanymi w leczeniu ŁZS. Jedynie irlandzka agencja nie zaleca refundacji leku przy wnioskowanej cenie, nie podważa jednak efektywności klinicznej leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Rekomendacje refundacyjne dla iksekizumabu.**

Organizacja, miesiąc i rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów w poprzedniej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby	<p>Iksekizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest stosowany analogicznie do inhibitorów TNF-alfa lub</li> <li>• pacjent stosował inhibitor TNF-alfa, ale nie uzyskał odpowiedzi w ciągu pięciu pierwszych 12 tygodni lub przestał reagować na lek po pięciu pierwszych 12 tygodniach lub</li> <li>• u pacjenta występują przeciwwskazania do zastosowania inhibitora TNF-alfa, ale w innym przypadku byłyby one brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna.</li> </ul> <p>Uzasadnienie: Iksekizumab jest terapią biologiczną, z których kilka jest już rekomendowanych przez NICE do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Dowody z badań klinicznych wskazują, że iksekizumab jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu objawów stawowych i skórnych. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że iksekizumab prawdopodobnie będzie równie skuteczny w zwalczaniu objawów ŁZS jak niektóre z obecnych terapii stosowanych w ramach NHS w terapii tej jednostki chorobowej.</p>

Organizacja, miesiąc i rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Szacunki efektywności kosztowej pokazują, że dla niektórych grup pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, szczególnie pacjentów uprzednio leczonych bLMPCh, iksekizumab jest najbardziej opłacalną opcją terapeutyczną. W przypadku innych grup różnica w zakresie korzyści zdrowotnych między iksekizumabem a najbardziej opłacalnym sposobem leczenia, tj. sekukinumabem jest bardzo niewielka. W rekomendacji wskazano, że iksekizumabu jest efektywny kosztowo jako terapia stosowana po niepowodzeniu 2 LMPCh, jako pierwsza terapia biologiczna lub po leczeniu inhibitorem TNF-alfa.
SMC 2018 (Szkocja)	Wskazanie z MTX lub w monoterapii - leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ≥1 leku modyfikującego przebieg choroby	Iksekizumab uzyskał pozytywną opinię SMC do stosowania w ramach NHS Scotland. SMC zaleca stosowanie leku u pacjentów, którzy nie zareagowali odpowiednio na co najmniej dwa konwencjonalne LMPCh podawane osobno lub w skojarzeniu, a także do tych pacjentów, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na inhibitor TNF-alfa. Uzasadnienie: W dwóch badaniach III fazy wykazano wyższą skuteczność iksekizumabu nad placebo pod względem zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali bLMPCh i tych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na inhibitory TNF-alfa.
AWMSG 2017 (Walia)	Leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ≥1 leku modyfikującego przebieg choroby	Produkt nie został oceniony przez AWMSG. Przyjęto kryteria wykluczenia z powodu braku wydania opinii przez NICE na dzień oceny przez AWMSG.
NCPE 2018 (Irlandia)	Leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ≥1 leku modyfikującego przebieg choroby	NCPE rekomenduje negatywnie objęcie iksekizumabu refundacją we wnioskowanej cenie.

Organizacja, miesiąc i rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018 (Francja)	Leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją $\geq 1$ leku modyfikującego przebieg choroby	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Agencja wskazała na umiarkowane korzyści kliniczne ze stosowania iksekizumabu. Agencja wskazuje na potrzebę dostarczenia wyników zaplanowanych lub będących w toku badań porównujących iksekizumab z innymi aktywnymi terapiami.
G-BA 2018 (Niemcy)	Leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją $\geq 1$ leku modyfikującego przebieg choroby	Iksekizumab jest rekomendowany do stosowania w niniejszym wskazaniu. Uzasadnienie: Analizę oparto na badaniu SPIRIT-P1 w populacji po nieskutecznym leczeniu tradycyjnymi LMPCh. Autorzy wskazują na brak wystarczających danych porównawczych dla przeprowadzenia analiz w innych populacjach. W oparciu o dostępne dowody wnioskowano, iż iksekizumab stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łZS, po niepowodzeniu leczenia lub z nietolerancją jednego lub więcej LMPCh.
CADTH 2018 (Kanada)	Leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją $\geq 1$ leku modyfikującego przebieg choroby	Pozytywna rekomendacja dla objęcia iksekizumabu refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja jednego lub więcej LMPCh. Jako warunek w rekomendacji wskazano, że iksekizumab powinien zapewnić oszczędności w planach lekowych w stosunku do innych terapii biologicznych refundowanych w leczeniu łZS.

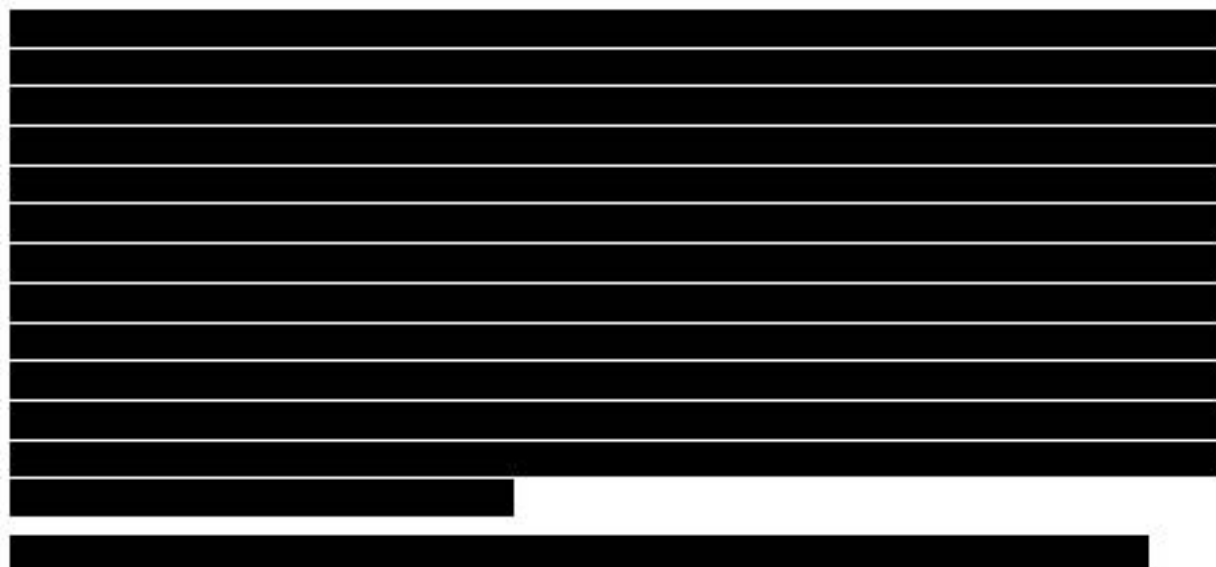
## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

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 spożywczo 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, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.





[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 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).

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

- odsetek pacjentów osiagających American College of Rheumatology 20 Index (ACR20),
- odsetek pacjentów osiagających American College of Rheumatology 50 Index (ACR50),
- odsetek pacjentów osiagających American College of Rheumatology 70 Index (ACR70),
- odsetek pacjentów z obszarem łuszczycy i wskaźnikiem ciężkości (PASI) 75,
- odsetek pacjentów z obszarem łuszczycy i wskaźnikiem ciężkości (PASI) 90,
- odsetek pacjentów z obszarem łuszczycy i wskaźnikiem ciężkości (PASI) 100,
- odsetek pacjentów osiagających całkowite ustąpienie zapalenia (ang. *enthesitis*) według oceny Lhes Enthesitis Index (LEI),
- odsetek pacjentów osiagających minimalną aktywność choroby (MDA),
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku osiągniętym w 36-punktowym skróconym formularzu oceny stanu zdrowia (SF-36) - komponenta psychiczna (MCS),
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku osiągniętym w 36-punktowym skróconym formularzu oceny stanu zdrowia (SF-36) - komponenta fizyczna (PCS),
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie aktywności choroby mierzonej przy wykorzystaniu CRP (DAS28 CRP),
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie stanu zdrowia przy pomocy kwestionariusza oceny niepełnosprawności (HAQ-DI).



W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- infekcje,
- poważne infekcje,
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

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*), opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie iksekizumabu w analizowanej populacji pacjentów. W zakresie analizy bezpieczeństwa uwzględniano dodatkowo wyniki z baz danych o bezpieczeństwie, których wyniki umożliwiłyby przeprowadzenie poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu (Taltz<sup>®</sup>) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), zarówno u pacjentów naiwnych na leczenie biologiczne, jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia anty-TNF [REDACTED] a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), po niepowodzeniu leczenia tradycyjnymi LMPCh lub bLMPCh (zgodnie z zapisami załączonego programu lekowego).
<b>Interwencja (I)</b>	Iksekizumab (Taltz <sup>®</sup> ).
<b>Komparator (C)</b>	[REDACTED] • [REDACTED]
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ACR20,</li> <li>◦ ACR50,</li> <li>◦ ACR70,</li> <li>◦ HAQ-DI MCID,</li> <li>◦ MDA,</li> <li>◦ LDI-B,</li> <li>◦ LEI,</li> <li>◦ PASI75,</li> <li>◦ PASI90,</li> <li>◦ PASI100,</li> <li>◦ sPGA,</li> <li>◦ NAPS1;</li> </ul> </li> <li>• zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ DAS28-CRP,</li> <li>◦ HAQ-DI,</li> <li>◦ SF-36 PCS,</li> <li>◦ SF-36 MCS,</li> <li>◦ LDI-B,</li> <li>◦ LEI,</li> <li>◦ NAPS1.</li> </ul> </li> </ul> Bezpieczeństwo:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane ,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ,</li> <li>• infekcje ,</li> <li>• poważne infekcje ,</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną ,</li> <li>• opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego ,</li> <li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność praktyczną.</li> </ul>

## Aneks 1. Program lekowy

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------





<p>[REDACTED]</p>		
-------------------	--	--

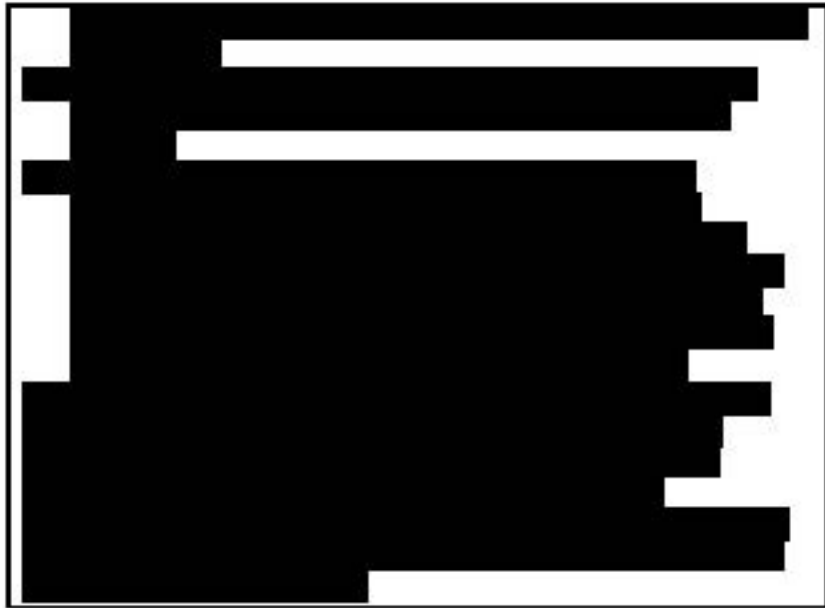
<p>[REDACTED]</p>		
-------------------	--	--

<p>[REDACTED]</p>		
-------------------	--	--

<p>[REDACTED]</p>		
-------------------	--	--

		
---	--	--



 A large rectangular area on the left side of the page is completely redacted with black ink. It contains several horizontal lines of varying lengths, suggesting it was once a list or a table with multiple rows of text.		
---	--	--

## Spis tabel

Tab. 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	20
Tab. 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. .....	32
Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	33
Tab. 4 Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. ....	36
.....	37
.....	38
Tab. 7. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii iksekizumabem. ....	39
Tab. 8. Rekomendacje refundacyjne dla iksekizumabu. ....	40
.....	44
.....	45
.....	46
.....	50
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	54

## Bibliografia

- AAD 2008** Gottlieb A I wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. <https://www.aad.org/File%20Library/Main%20navigation/Practice%20tools/Quality%20care%20and%20guidelines/Guidelines-psoriasis-sec-2.pdf> [Dostęp: 14.11.2018].
- ACR/NPF 2018** Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, Dubreuil M, Dunham J, Husni ME, Kenny S, Kwan-Morley J, Lin J, Marchetta P, Mease PJ, Merola JF, Miner J, Ritchlin CT, Siaton B, Smith BJ, Van Voorhees AS, Jonsson AH, Shah AA, Sullivan N, Tugunbaev M, Coates LC, Gottlieb A, Magrey M, Nowell WB, Orbai AM, Reddy SM, Scher JU, Siegel E, Siegel M, Walsh JA, Tumer AS, Reston J. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov 30.
- Alamanos 2003** Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003 ;30 (12):2641-4.
- AOTM/T 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWMSG 2017** Rekomendacja agencji AWMSG: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2051> [Dostęp: 14.12.2018]
- BAD 2017** Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017 May 17. doi: 10.1111/bjd.15665.
- Barnas 2015** Barnas, Jennifer L. et al. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*, 2015, Volume 41, Issue 4, 643 - 663.
- Basiora** Basiora A., Pietrzak A., Chodorowska G. Z Katedry i Kliniki Dermatologii i Wenerologii Akademii Medycznej w Lublinie. Łuszczycowe zapalenie stawów. Dostęp online: <http://www.czytelniamedyczna.pl/1367,Łuszczycowe-zapalenie-stawow.html> [Dostęp: 14.11.2018].
- Bruhl 1987** Bruhl W.: Zarys reumatologii PZWL Warszawa 1987, 90.
- BSR/BHPR 2012** Coates L, Tillett W, Chandler D, Helliwell P, Korendowych E, Kyle S, McInnes IB, Oliver S, Ormerod A, Smith C, Symmons D, Waldron N, McHugh N.J. The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics.
- CADTH 2018** Rekomendacja CADTH: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0558\\_Taltz\\_PsA\\_Aug\\_23\\_18.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0558_Taltz_PsA_Aug_23_18.pdf) [Dostęp: 14.12.2018].
- 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.

- ChPL Taltz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz (iksekizumab): [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003943/WC500205804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf) [Dostęp: 26.11.2018].
- EULAR 2012** Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies *Annals of Rheumatic Diseases*. 2012; 71: 4-12.
- EULAR 2014** EULAR, Additional guidance on the methodology for the development/update of EULAR recommendations. '2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorse recommendations' (van der Heijde et al, *ARD* 2015;74:8-13): [https://www.eular.org/myUploadData/files/additional\\_guidance\\_sop\\_eular\\_endorsed\\_recommendations\\_v2\\_june2018.pdf](https://www.eular.org/myUploadData/files/additional_guidance_sop_eular_endorsed_recommendations_v2_june2018.pdf) [dostęp online: 13.12.2018]
- EULAR 2015** Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Bette ridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510.
- FGE 2014** Richard MA, Barmette T, Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Aractingi S, Aubin F, Beylot-Barry M, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Ortonne JP, Cantagrel A, Paul C. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014 Aug;28 Suppl 5:3-12. doi: 10.1111/jdv.12560.
- G-BA 2018** Rekomandacja G-BA: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluess/e/3451/> [Dostęp: 14.12.2018].
- GRAPPA 2009** Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, FitzGerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71.
- Hanova 2010** Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):310-7.
- HAS 2018** Rekomandacja HAS: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2847914/fr/taltz-iksekizumab-immunosuppresseur-anti-interleukine-17a](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2847914/fr/taltz-iksekizumab-immunosuppresseur-anti-interleukine-17a) [Dostęp: 14.12.2018].
- HGE 2014** Canete JD, et al., Recommendations for the Coordinated Management of Psoriatic Arthritis by Rheumatologists and Dermatologists: A Delphi Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):216-232.
- ISR 2011** Salvarani C, et al., Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 66): S28-S41.

<b>Kaipainen-Seppanen 1996</b>	Kaipainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. <i>Br J Rheumatol</i> 1996 ;35 (12): 1289-91.
<b>Kawalec 2016</b>	Kawalec P, Malinowski KP, Pilc A. Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland. <i>Rheumatol Int.</i> 2016 Sep ;36(9):1223-30. doi: 10.1007/s00296-016-3514-3. Epub 2016 Jun 23.
<b>Lee 2010</b>	Lee S, Mendelsohn A, Sames E. The Burden of Psoriatic Arthritis, a Literature Review from a Global Health Systems Perspective. <i>P T.</i> 2010 Dec; 35(12): 680-689.
<b>LZS B.35</b>	Opis programu lekowego B.35: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdzienika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdzienika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r</a> [Dostęp: 14.12.2018].
<b>McGonagle 1999</b>	McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. <i>Arthritis Rheum.</i> 1999 Jun ;42(6):1080-6.
<b>Moll 1973</b>	Moll JMI, Wright V. Psoriatic arthritis. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 1973,3,55.
<b>NCPE 2018</b>	Rekomendacja NCPE: <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/ixekizumab-taltz-for-psoriatic-arthritis/">http://www.ncpe.ie/drugs/ixekizumab-taltz-for-psoriatic-arthritis/</a> [Dostęp: 14.12.2018].
<b>NICE 2018</b>	Rekomendacja NICE: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta537">https://www.nice.org.uk/guidance/ta537</a> [Dostęp: 14.12.2018].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdzienika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdzienika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r</a> [Dostęp: 27.11.2018].
<b>Protokół 116</b>	Protokół Nr 116 Zposiedzenia Zespołu Kooptyacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 21 listopada 2018. roku, <a href="http://nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-kooptyacyjne/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html">http://nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-kooptyacyjne/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html</a> [Dostęp: 14.12.2018].
<b>PSR 2015</b>	Meira-Sousa E, Machado PM, Costa J, Ribeiro A, Aguiar R, Cerqueira M, Neto A, Bernardo A, Cordeiro A, Duarte C, Vinagre F, Canhão H, Santos H, Neves JS, Cunha-Miranda L, Silva M, Santos MJ, Bernardes M, Bogas M, Abreu P, Viana-Queiroz M, Barros R, Falcão S, Pimenta S, Teixeira V, Fonseca JE, Barcelos A; Portuguese Society of Rheumatology. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis --2015 update. <i>Acta Reumatol Port.</i> 2015 Jul-Sep;40(3):275-90.
<b>PTD 2010</b>	Szepietowski J, Adamski Z, Chodurowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). <i>Przegl Dermatol</i> 2010, 97, 1-13.
<b>PTD 2014</b>	Szepietowski J, Adamski Z, Chodurowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej. <i>Przegl Dermatol</i> 2014, 101, 455-472.
<b>Puszczewicz 2010</b>	Puszczewicz M (red), <i>Wielka intema. Reumatologia.</i> Wyd I, 2010.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2017</b>	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r.: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2017/109/REK/RP_75_2017_Taltz.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2017/109/REK/RP_75_2017_Taltz.pdf</a> [Dostęp: 24.11.2018].

<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>Samoliński 2015</b>	Samoliński B., Raciborski F., Gołąb J. Konstruktyni zdrowie, aktywności i zdolność do pracy. Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR, Warszawa 2015.
<b>Savolainen 2003</b>	Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. <i>J Rheumatol</i> 2003;30(11):2460-8.
<b>Shbeeb 2000</b>	Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. <i>J Rheumatol</i> 2000;27(5):1247-50.
<b>SMC 2018</b>	Rekomendacja SMC: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-fullsubmission-smc2097/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-fullsubmission-smc2097/</a> [Dostęp: 14.12.2018].
<b>Soderlin 2002</b>	Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. <i>Ann Rheum Dis</i> 2002;61(10):911-5.
<b>Sokolik 2015</b>	Sokolik R. Łuszczycowe zapalenie stawów - poradnik dla pacjentów. Termedia, styczeń 2015.
<b>Soriano 2011</b>	Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization based study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2011;50(4):729-34.
<b>SSR 2017</b>	Torre Alonso JC, et al., Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. <i>Reumatol Clin.</i> 2017 Oct 27. pii: S1699-258X(17)30231-0.
<b>Stanisławska-Biernat 2012</b>	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tlustochowicz W. Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> , 2012; 2: 93-102.
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2017 z dnia 13 listopada 2017 r.: <a href="http://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/109/SRP/U_44_503_stanowisko_138_Taltz_art_35.pdf">http://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/109/SRP/U_44_503_stanowisko_138_Taltz_art_35.pdf</a> [Dostęp: 24.11.2018].
<b>Stolwijk 2012</b>	Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD, Epidemiology of Spondyloarthritis. <i>Rheum Dis Clin N Am</i> 38 (2012) 441-476.
<b>Szczekliki 2016</b>	Temat Szceklki. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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).
<b>Veale 1994</b>	Veale D, Rogers S, Fitzgerald D. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. <i>Br J Rheumatol.</i> 1994 Feb;33(2):133-8.
<b>Wilson 2009</b>	Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. <i>J Rheumatol</i> 2009;36(2):361-7.
<b>Wong 1997</b>	Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. <i>Arthritis Rheum.</i> 1997 Oct;40(10):1868-72.