



IGNORANTIA NOCET

## Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

### **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

### **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

### **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

W dniu 13.09.2019 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.40.2019.AKP.4

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych;</li> <li>⊗ Opis kierunków analiz.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis interwencji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie wytycznych;</li> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>14</b>
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja .....	14
3.3. Etiologia i patogenezę .....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	19
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	19
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	21
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	23
3.7.1. Wytyczne kliniczne .....	23
3.7.2. Rekomendacje AOTMiT .....	82
<b>4. Interwencja – ryzankizumab .....</b>	<b>95</b>
4.1. Rekomendacje zagraniczne .....	98
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>102</b>

---

---

5.1. Opis komparatorów .....	103
<b>6. Efekty zdrowotne .....</b>	<b>111</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>112</b>
<b>8. Kierunki analiz .....</b>	<b>113</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	113
8.2. Analiza ekonomiczna .....	115
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	116
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>117</b>
9.1. Projekt Programu lekowego .....	118
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	124
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>125</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>126</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii
AAD-NPF	ang. <i>American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMA	ang. <i>American Medical Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Medyczne
anty-TNF- $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologów
BB-UVB	ang. <i>broad band-UVB</i> – szerokozakresowe UVB
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BRO	brodalumab
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyA	cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Venerologii
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDLQI	ang. <i>Family Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik oceniający jakość życia osób będących rodziną pacjentów dermatologicznych
FSD	ang. <i>French Society of Dermatology</i> – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne
GKS	glikokortykosteroidy
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
GUS	guselkumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość
IFN- $\gamma$	interferon gamma
IL	interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IKS	iksekizumab
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
MED	ang. <i>minimal erythema dose</i> – minimalna dawka rumieniowa
MET	metotreksat
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MPD	ang. <i>minimal phototoxic dose</i> – minimalna dawka fototoksyczna
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NF- $\kappa$ B	kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RIS	ryzankizumab
Re-PUVA	skojarzone stosowanie retinoidów i PUVA
SEK	sekukinumab
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
Th	limfocyty T pomocnicze

---

Skrót	Rozwinięcie
TID	łac. <i>ter in die</i> – trzy razy dziennie
Treg	limfocyty T regulatorowe
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa

---

---

## Streszczenie

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

Celem analizy problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Skyrizi® (RIS, ryzankizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych, interwencji oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

### POPULACJA

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Skyrizi® populację docelową stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Populacja docelowa została zawężona względem populacji określonej wskazaniem rejestracyjnym do chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim.

██  
██  
██



## Problem zdrowotny

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

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

Najczęściej występujący typ łuszczycy to łuszczyca zwyczajna (plackowata), który dotyka około 80-90% chorych. Przejawia się dobrze określonymi rumieniowatymi łuskami o rozmiarze od jednego do kilku centymetrów. Zazwyczaj obserwuje się od kilku łusek do licznych zmian pokrywających prawie całą powierzchnię ciała. Większość płatów jest nieregularna, przybierają one kształt od okrągłego do owalnego. Bardzo często zmiany zlokalizowane są na skórze głowy, tułowi, pośladkach czy kończynach, zwłaszcza na skórze kolan oraz łokci.

## Aktualne postępowanie medyczne

Spśród rozważanych terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej, w Polsce aktualnie finansowane są:

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

W polskiej praktyce klinicznej, leczenie dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą rozpoczyna się od podania leków miejscowych. W przypadku niepowodzenia takiego leczenia stosuje się niebiologiczne leki systemowe (metotreksat, retinoidy, cyklosporynę) lub fotochemioterapię.

Kolejnym etapem leczenia, stosowanym w przypadku niepowodzenia terapii systemowej, jest stosowanie leków biologicznych. Chorzy, którzy byli uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami systemowymi, takimi jak metotreksat (co najmniej 3 miesiące w monoterapii w dawce nie mniejszej niż 15 mg/tydzień), retinoidy (co najmniej 2 miesiące w dawce nie mniejszej niż

0,5 mg/kg m.c./dobę), cyklosporyna (co najmniej 3 miesiące w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę) lub fotochemioterapia (co najmniej 3 miesiące), spełniający kryteria umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby, mogą zostać włączeni do Programu lekowego *leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*. Leczenie w tym programie aktualnie oparte jest na zastosowaniu jednego z 6 dostępnych leków biologicznych: infliksymabu (umiarkowana lub ciężka postać choroby), adalimumabu, etanerceptu, ustekinumabu, sekukinumabu lub iksekizumabu (ciężka postać choroby).

Terapię danym lekiem prowadzi się do czasu utrzymania się odpowiedzi, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni w przypadku terapii infliksymabem, sekukinumabem lub iksekizumabem, nie dłużej niż do 48 tygodni w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem o raz do 24 tygodni w przypadku terapii etanerceptem. Zmiana terapii jest możliwa wyłącznie, gdy wystąpi nadwrażliwość, istotne działania niepożądane lub inne przeciwwskazania do podawania substancji czynnej. Zmiana leczenia nie jest możliwa, jeśli chory nie spełnił kryterium wartości PASI >18. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF-alfa (do grupy tej należą adalimumab, etanercept i infliksymab).

### **Wybór populacji docelowej**

Populację docelową dla ryzankizumabu określoną w ChPL Skyrizi® stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do leczenia ogólnego.

W odniesieniu do postaci umiarkowanej należy zauważyć, że pomimo tego, że wnioski refundacyjne dla leków biologicznych obecnie refundowanych w ramach programu lekowego dotyczyły postaci umiarkowanej i ciężkiej, jedynie infliksymab jest faktycznie finansowany ze środków publicznych w obu tych postaciach. Pozostałe leki biologiczne są refundowane wyłącznie u chorych na łuszczycę o ciężkim nasileniu.

Populację określoną wnioskiem refundacyjnym stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, kwalifikujący się do terapii ogólnej.

### **INTERWENCJA**

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie ryzankizumab stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim, podawany zgodnie z ChPL Skyrizi®.

---

## KOMPARATORY

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej są leki biologiczne refundowane aktualnie w ramach *Programu leczenia łuszczycy plackowatej* u dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, tj. ustekinumab, adalimumab, infliksymab, iksekizumab oraz sekukinumab.

### Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się m.in. do oceny jakości życia związanej z chorobą (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) i odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami PASI, ang. *Psoriasis Area and Severity Index* – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi), oceny aktywności choroby (m.in. skala PGA) oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

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

Istotne jest uwzględnienie przewlekłego charakteru analizowanego problemu zdrowotnego, co determinuje potrzebę przedstawienia wyników zarówno w krótkim, jak i jak najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, przy czym należy podkreślić, że analizowana interwencja została niedawno zarejestrowana, w związku z czym dostępność do wyników uzyskanych w dłuższym okresie obserwacji może być ograniczona.

### Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

---

---

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

### **DALSZE KIERUNKI ANALIZ**

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu względem wybranych komparatorów w leczeniu łuszczycy plackowatej.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz WHO (Światowa Organizacja Zdrowia).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumabu) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ryzankizumabu w przedstawionym wskazaniu.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [Wytyczne AOTMiT]*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

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

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

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

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

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

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla ryzankizumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Skyrizi® [ChPL Skyrizi®]*, stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do leczenia ogólnego.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) została zawężona względem *ChPL Skyrizi®*, do dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, kwalifikujących się do leczenia ogólnego.

Szczegółowe dane oraz obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostaną przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia. Wstępne oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.6.

### 3.2. Definicja

Łuszczycza (ICD-10<sup>1</sup>: L.40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu, charakteryzującą się hiperproliferacją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile [Zeng 2017]. Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach

---

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

krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy. Łuszczycą nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie [Wielowieyska – Szybińska 2012]. Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych waha się od 0,51% do 11,43% populacji, u dzieci – od 0 do 1,37% i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby [Zeng 2017]. Najwięcej zachorowań na łuszczycę obserwuje się u osób rasy białej (w szczególności u mieszkańców Europy północnej), najmniej wśród Azjatów oraz Inuitów. Łuszczycą występuje z taką samą częstością u obu płci, choroba może się manifestować w każdym wieku [Wielowieyska – Szybińska 2012].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Pierwotnie łuszczycą uznawana była za chorobę wynikającą z hiperprolifracji i nieprawidłowego różnicowania keratynocytów, natomiast zgodnie z aktualną wiedzą łuszczycą jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowym podłożu. Za powstanie zmian łuszczycowych odpowiadają liczne czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe [Zeng 2017].

Zidentyfikowano gen odpowiedzialny za predyspozycję do zachorowania na łuszczycę u ludzi rasy kaukaskiej – HLA-Cw\*06, zlokalizowany na chromosomie szóstym, w obrębie kompleksu MHC<sup>2</sup>. Badania genetyczne wykazały istnienie trzech genetycznych ścieżek podatności na łuszczycę, związanych z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów Th<sup>3</sup>17, Th2 oraz czynnikiem NF-κB<sup>4</sup>. Geny obecne we wspomnianych ścieżkach zaangażowane są w procesy zapalne, proliferację naskórka oraz funkcjonowanie bariery naskórkowej [Szczerkowska – Dobosz 2011]. Poza czynnikami genetycznymi istotną rolę w rozwoju łuszczycy odgrywają czynniki epigenetyczne. Rolą czynników epigenetycznych jest umożliwienie odmiennej ekspresji genów w różnych typach komórek bez zmiany pierwotnej sekwencji DNA. Do czynników epigenetycznych zalicza się modyfikacje białek histonowych, hipermetylację DNA, ekspresję miRNA. Decydującą rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa aktywowanie osi IL<sup>5</sup>-12/Th1/IFN-γ<sup>6</sup> oraz Th17/IL-23. Istnieją przypuszczenia, że IL-12

<sup>2</sup> MHC, ang. *Major Histocompatibility Complex* – główny układ zgodności tkankowej

<sup>3</sup> Th – limfocyty T pomocnicze

<sup>4</sup> NF-κB – kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny

<sup>5</sup> IL – interleukina

<sup>6</sup> IFN-γ – interferon gamma

oddziałując na naiwne limfocyty T indukuje odpowiedź Th1, natomiast IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną, pobudza dojrzewanie i aktywność Th17 a także zapewnia utrzymanie odpowiednio dużej puli komórek pamięci. W przebiegu łuszczycy obserwuje się również nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów Treg<sup>7</sup>, których rolą jest niszczenie limfocytów autoreaktywnych. Dodatkowo wiadomo, że keratynocyty łuszczycowe są w większym niż prawidłowe komórki stopniu odporne na apoptozę, przez co są rozpoznawane przez układ odpornościowy jako antygenowo obce i dodatkowo nasilają reakcję autoimmunologiczną. Istnieją też dowody potwierdzające udział superantygenów bądź urazów mechanicznych naskórka w patogenezie łuszczycy. Na skutek urazu lub ekspozycji na superantygen następuje poliklonalna aktywacja limfocytów T, które następnie rozpoznają autoantygeny naskórkowe, prowadząc do reakcji autoimmunologicznej [Owczarczyk – Saczonek 2014].

Czynniki środowiskowe mogące wpływać na indukcję łuszczycy obejmują:

- ⊕ infekcje – ze względu na zdolność wywoływania silnej odpowiedzi immunologicznej, istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy mają infekcje bakteryjne i wirusowe. Przyjmuje się, że białka niektórych bakterii i wirusów działają jak „superantygen” aktywujący dużą ilość limfocytów T lub stymulujący reakcję autoimmunologiczną. Największe znaczenie w promowaniu rozwoju łuszczycy przypisuje się infekcjom bakteriami *Staphylococcus*, *Streptococcus*, wirusowi HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – wirus niedoboru odporności) oraz niektórym patogenom grzybiczym [Owczarczyk – Saczonek 2014];
- ⊕ leki – łuszczycy może rozwinąć się w odpowiedzi na stosowanie wielu leków, między innymi litu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwmalarycznych, beta-blokerów oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny [Lee 2018];
- ⊕ styl życia – do czynników zwiększających ryzyko rozwoju łuszczycy zalicza się przede wszystkim otyłość oraz palenie papierosów [Lee 2018];
- ⊕ czynniki psychiczne – osoby chore na łuszczycę przeżywają trudności emocjonalne związane z przebiegiem choroby, w wielu przypadkach izolują się od społeczeństwa, co przekłada się na wysoki odsetek zachorowań na depresję w tej grupie osób (w zależności od źródła od 10 do 62% chorych). Zły stan psychiczny przekłada się z kolei na zaostrzenie objawów łuszczycy, co jeszcze bardziej pogarsza sytuację. Zły stan psychiczny chorego odgrywa kluczową rolę w rozwoju i przebiegu łuszczycy, wpływając na układ immunologiczny oraz prowokując aktywację limfocytów T. Z tego

---

<sup>7</sup> Treg – limfocyty T regulatorowe



powodu coraz większy nacisk kładziony jest na odpowiednią opiekę psychologiczną, która powinna być roztaczana nad chorymi na łuszczycę [Zeng 2017].

### 3.4. Rozpoznawanie

W większości przypadków łuszczycyca diagnozowana jest na podstawie oceny wyglądu zmian skórnych oraz ich umiejscowienia na ciele chorego (typowa dla tej choroby lokalizacja obejmuje łokcie, kolana, okolice krzyżowe, owłosioną skórę głowy, paznokcie). Jeżeli brak jest pewności co do trafności postawionej diagnozy, zaleca się wykonanie badania dermatoskopem oraz analizę histologiczną wycinka pobranego ze zmienionego chorobowo obszaru skóry [PTD 2018 II].

### 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

#### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Zapowiedzią powstania zmian łuszczycowych jest pojawienie się na skórze różowo – czerwonych grudek pokrytych delikatną łuską o zabarwieniu srebrnym lub żółtawym. Z czasem zmiany te łączą się w plackowate wykwity mogące zajmować znaczącą powierzchnię ciała.

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy obejmują:

- ⊕ objaw świecy stearynowej – błyszcząca powierzchnia skóry ukazująca się po zdrapaniu łusek łuszczycowych;
- ⊕ objaw Auspitz – drobne, kropelkowate krwawienia w wyniku uszkodzeń naczyń krwionośnych pod zbyt cienkim w wyniku choroby naskórkiem;
- ⊕ objaw Köbnera – pojawianie się zmian łuszczycowych w miejscu mechanicznego uszkodzenia skóry [Wielowieyska – Szybińska 2012].

Wyróżnia się kilka typów łuszczycy:

1. łuszczycyca plackowata – stanowi najczęściej występujący (80 – 90% przypadków) typ łuszczycy. Charakterystyczny objaw to duże, wyraźnie odgraniczone od zdrowej skóry, rumieniowate zmiany o średnicy od 1 do kilkunastu centymetrów. Zmiany mogą występować na ograniczonej powierzchni skóry, mogą też jednak pokrywać większość ciała osoby chorej. Wykwity w łuszczycy plackowatej mają kształt okrągły lub owalny,

najczęściej lokalizują się na owłosionej skórze głowy, tułowi, pośladkach, kończynach – zwłaszcza w obszarze łokci i kolan. W przypadku zmian zlokalizowanych w okolicach stawów, na dłoniach oraz podeszwach stóp mogą pojawiać się bolesne pęknięcia skóry. Około 80% przypadków łuszczycy plackowatej stanowi choroba o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, 20% to natężenie umiarkowane do ciężkiego, obejmujące więcej niż 5% powierzchni skóry, bądź umiejscowione w kluczowych z punktu widzenia chorego lokalizacjach ciała (dłonie, stopy, twarz, okolice narządów płciowych);

2. łuszczycyca odwrócona – charakteryzuje się występowaniem zmian w postaci czerwonych, błyszczących plam zlokalizowanych w fałdach skóry bądź naturalnych zgięciach, takich jak doły łokciowe i kolanowe, pachwiny, okolice genitaliów, skóra pod piersiami;
3. łuszczycyca erythrodermiczna – może rozwinąć się w następstwie łuszczycy plackowatej, bywa również reakcją na nagłe odstawienie leków przeciwłuszczycowych. Zmiany w łuszczycy erythrodermicznej mogą pokrywać znaczącą część powierzchni ciała, zmianom towarzyszy świąd i obrzęk. Zaburzenie funkcji termoregulacyjnej skóry może prowadzić do dreszczy i hipotermii oraz odwodnienia;
4. łuszczycyca krostkowa – charakteryzuje się obecnością licznych jałowych krost, wyróżnia się formę uogólnioną i ograniczoną. Formie uogólnionej (von Zumbuscha) towarzyszy wysoka gorączka i zły stan ogólny chorego. Nieleczona może stanowić zagrożenie życia;
5. łuszczycyca kropelkowata – cechuje ją obecność niewielkich, różowawych grudek zlokalizowanych zazwyczaj na skórze tułowia. Łuszczycyca kropelkowata może występować jako następstwo infekcji paciorkowcami hemolizującymi, może być również zapowiedzią łuszczycy plackowatej;
6. łuszczycyca paznokci – może współwystępować ze wszystkimi innymi typami łuszczycy. Charakteryzuje się zmianami w strukturze paznokci, takimi jak paznokcie naparstkowate (zagłębienia w powierzchni paznokcia), objaw kropli oliwy (podpaznokciowe grudki widoczne jako żółte plamy) lub onycholiza (oddzielanie się brzegu paznokcia od macierzy) [Menter 2008].

Schorzeniem często współwystępującym z łuszczycą jest łuszczycowe zapalenie stawów. Występuje ono u około 25% chorych na łuszczycę. Zazwyczaj ŁZS<sup>8</sup> jest wtórne do zmian

---

<sup>8</sup> ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

występujących na skórze, zdarzają się jednak przypadki ŁZS nie poprzedzone manifestacją objawów skórnych łuszczycy [*Wielowieyska – Szybińska 2012*].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Łuszczycy jest chorobą przewlekłą i nawracającą, ale nie stanowi ona bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego. Ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego, może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych [*Bhosole 2006*].

Badania wskazują na fakt współistnienia innych schorzeń, które nieleczone mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Do chorób układowych mogących występować w powiązaniu z łuszczycą należą m.in. cukrzyca, nadciśnienie, wrzodziejące zapalenie jelit czy choroba Leśniewskiego – Crohna. Istnieją również doniesienia o współistnieniu łuszczycy i zespołu metabolicznego (zespół schorzeń obejmujący otyłość brzuszną, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzycę typu 2). U około 1/3 osób chorych równolegle do łuszczycy pojawia się łuszczycowe zapalenie stawów [*Wielowieyska – Szybińska 2012*]. Ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia chorób współistniejących z łuszczycą aktualnie obowiązujące zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego mówią, że łuszczycy powinna być traktowana jak ogólnoustrojowy proces zapalny, natomiast do obowiązków dermatologa należy nie tylko leczenie zmian skórnych, ale troska o odpowiednią diagnostykę i monitorowanie chorób współistniejących ze stanem podstawowym chorego. Dodatkowym faktem przemawiającym za koniecznością kontroli w kierunku schorzeń towarzyszących łuszczycy są dowody mówiące o obniżonej skuteczności leczenia biologicznego w przypadku niekontrolowanych chorób metabolicznych [*PTD 2018 II*].

### 3.5.3. Monitorowanie postępu choroby

Nie istnieją wskaźniki umożliwiające bezpośredni pomiar stopnia nasilenia łuszczycy, lub pozwalające ocenić odpowiedź chorego na zastosowaną terapię. Ocena odbywa się za pomocą skal pomiarowych stosowanych przez lekarzy (ocena stanu skóry chorego) oraz chorych (subiektywne odczucia związane z chorobą). Skal oceniających stopień nasilenia łuszczycy istnieje kilkadziesiąt, jednak najczęściej stosowanymi są PASI, BSA, DLQI [*Bożek 2016*].

Skala PASI określa nasilenie rumienia, grubość zmian skórnych oraz ich rozległość w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 4 – zmiany bardzo mocno nasilone. Obecność zmian łuszczycowych oraz ich rozległość oceniana jest w 4 lokalizacjach – na głowie, tułowi, kończynach górnych oraz kończynach dolnych, w zakresie od 0 (zajęte mniej niż 10% ocenianej powierzchni ciała) do 6 (zajęte powyżej 90% ocenianej powierzchni). Maksymalna wartość w skali PASI wynosi 72 punkty, im wyższy wynik, tym większe jest nasilenie zmian łuszczycowych. PASI jest uważana za skalę wiarygodną, odtwarzalną i powtarzalną. Do jej ograniczeń należy jednakowe traktowanie wszystkich partii ciała objętych zmianami łuszczycowymi (bez podziału na mniej lub bardziej istotne z punktu widzenia chorego), brak uwzględnienia wpływu choroby na jakość życia, a także nieliniowość. Pomimo tych ograniczeń PASI pozostaje złotym standardem oceny nasilenia łuszczycy. W badaniach klinicznych stosowane są pochodne skali PASI, takie jak PASI-75 lub PASI-90, oznaczające redukcję zmian łuszczycowych po zastosowanej terapii odpowiednio o 75% lub 90% [Bożek 2016].

Skala BSA oceniająca powierzchnię ciała zajęłą przez zmiany łuszczycowe wykorzystuje regułę dziewiątek (podział ciała na 11 stref, z których każda odpowiada 9% powierzchni ciała, 1% przypada na krocze) lub założenie, że zajęty obszar szacowany jest względem wielkości dłoni chorego, odpowiadającej 1% powierzchni ciała. BSA to skala o dobrej powtarzalności lecz niskiej odtwarzalności. BSA nie powinna być stosowana jako jedyna skala do oceny nasilenia łuszczycy ze względu na fakt, że nie uwzględnia ona morfologii zmian [Bożek 2016].

Wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych DLQI jest najpowszechniej stosowaną skalą służącą do oceny jakości życia osób chorych na choroby dermatologiczne, w tym na łuszczycę. Kwestionariusz składa się z 10 pytań oceniających wpływ choroby na różne sfery życia chorego, punktowanych w skali od 0 (najmniejszy wpływ) do 3 (bardzo duży wpływ). Końcowy wynik DLQI to suma wszystkich punktów. Wynik powyżej 21 punktów oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia chorego [Bożek 2016].

W przypadku, gdy wskaźnik PASI i/lub BSA wynosi powyżej 10 punktów, a jednocześnie wskaźnik DLQI przybiera wartość wyższą niż 10 punktów, rozpoznaje się łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [PTD 2018 II].

Ze względu na często występujące choroby towarzyszące łuszczycy zaleca się, by każdy chory (zwłaszcza osoby z łuszczycą o nasileniu ciężkim) był raz do roku monitorowany pod kątem potencjalnie rozwijającego się łuszczycowego zapalenia stawów, a także w kierunku zaburzeń takich jak insulinooporność, dyslipidemia aterogenna, nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu sercowo – naczyniowego [PTD 2018 II].

## 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

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

Według danych MZ z 2016 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosiła 50,1 tys. przypadków. Współczynnik rejestrowanej zapadalności na 100 tys. ludności wynosił 130,5 a współczynnik rejestrowanej chorobowości na 100 tys. ludności wynosił 1,7 tys. Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2016 wynosiła 634,7 tys. osób<sup>9</sup> [MPZ].

Chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2016. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku (na podstawie zawartych wyżej reguł klasyfikacyjnych) i którzy nie zmarli do 31.12.2016. Liczbę chorych w analizowanej podgrupie w Polsce oszacowano na 634,7 tys. (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców było to 1,7 tys.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>9</sup> chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2016. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich chorych, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2016 roku

## Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Łuszczycyca, zwłaszcza w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorego. Ze względu na duże i nieestetyczne zmiany skórne, chorzy mają problemy z akceptacją swojego ciała, zaniżoną samoocenę i obniżone poczucie własnej wartości. Osoby ze zmianami łuszczycowymi często borykają się z poczuciem napiętnowania oraz stałego bycia ocenianym przez osoby postronne. Jako strategię radzenia sobie z tą sytuacją wybierają często izolację, próby zamaskowania zmian na skórze za pomocą ubrań czy wycofanie się z życia społecznego. Zachowania te dodatkowo wpływają na poczucie dalszego spadku jakości życia, zwiększają stres odczuwany przez chorego i w efekcie mogą przyczyniać się do zaostrzenia objawów chorobowych [Bhosole 2006].

Łuszczycyca ma także duży wpływ na życie społeczne i zawodowe chorych. Znaczna część osób zmagająca się z łuszczycą zajmującą duży obszar skóry, bądź usytuowaną na dłoniach, skórze głowy lub twarzy odczuwa lęk przed uczestniczeniem w życiu publicznym. Chorzy unikają miejsc, w których odsłania się ciało, takich jak plaża czy basen, czują się niekomfortowo w sytuacjach wymagających interakcji z drugim człowiekiem, mają problem z zawieraniem nowych znajomości. Izolacja społeczna przyczynia się do powstawania stanów depresyjnych i narastania stresu. Chorobie często towarzyszy ból i świąd, co jest kolejnym czynnikiem wpływającym na poczucie radykalnego obniżenia jakości życia [Kanikowska 2008]. Badania wskazują, że kobiety silniej odczuwają pogorszenie jakości życia wywołane zmianami skórnymi, zwłaszcza jeśli znajdują się one na częściach ciała nieosłoniętych ubraniem. Ponad połowa chorych na łuszczycę deklaruje, że choroba wpływa negatywnie na ich życie seksualne [Miękoś – Zydek 2006].

Choroby dermatologiczne, w tym łuszczycyca, mają negatywny wpływ na jakość życia nie tylko osoby chorej, ale i jej najbliższego otoczenia. Pokazano, że współczynnik FDLQI<sup>10</sup> oceniający jakość życia osób należących do rodziny chorych ze schorzeniami dermatologicznymi różni się znacząco od wyników osób nie mających wśród najbliższych takich chorych. Wartość FDLQI zależna jest od DLQI i wzrasta (świadcząc o niższej jakości życia) wraz z pogarszającym się stanem chorego. Zarówno wśród chorych na łuszczycę, jak i osób z ich najbliższego otoczenia obserwuje się podwyższony, w stosunku do populacji ogólnej, poziom lęku i częstotliwość występowania stanów depresyjnych. Szczególnie mocne nasilenie stanów

---

<sup>10</sup> FDLQI, ang. *Family Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik oceniający jakość życia osób będących rodziną chorych dermatologicznych

łękowych i pogorszenie jakości życia obserwowano w rodzinach zmagających się z łuszczycą skóry głowy lub okolic narządów płciowych. Aktualnie panuje przekonanie, że łuszczycą powinna być traktowana jako schorzenie wpływające negatywnie na jakość życia nie tylko osoby chorej, lecz także jej najbliższych. Z tego powodu zaleca się holistyczne podejście do chorego, obejmujące również opiekę psychologiczną zarówno nad chorym, jak również nad jego rodziną [Martínez – García 2014].

### 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich sposób finansowania w Polsce. Dodatkowo poszukiwano także rekomendacji<sup>11</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które dotyczyły finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą.

#### 3.7.1. Wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych przez 7 zagranicznych organizacji oraz 2 dokumenty wydane przez polską organizację, opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku i opisujące standardy postępowania w leczeniu łuszczycy. W niniejszym opracowaniu skupiono się wyłącznie na zaleceniach dla łuszczycy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Nie przedstawiono wytycznych GRAPPA (ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów) z 2015 roku, ponieważ ich autorzy wskazali, że nie są one odpowiednie dla populacji chorych, u których występuje tylko łuszczycą plackowatą lub tylko młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Odstąpiono również od przedstawienia opisu zaleceń na podstawie jednego z dokumentów opublikowanych przez AAD-NPF (ang. *American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation* – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy), ponieważ ograniczał się on wyłącznie do przedstawienia szczegółowych informacji na temat stosowania fototerapii w leczeniu łuszczycy, co nie stanowi

---

<sup>11</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

głównego celu niniejszej analizy. Zalecenia dotyczące stosowania fototerapii zostały przedstawione na podstawie dokumentu *AAD-NPF 2019* zawierającego ogólne zalecenia dla wszystkich rodzajów terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy.

### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>12</sup>	Rok wydania	Cel
AAD-NPF	2019	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
	2019a	Leczenie łuszczycy u chorych z chorobami współistniejącymi
FSD 2019	2019	Stosowanie terapii systemowych w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych
NICE	2017	Leczenie łuszczycy <sup>13</sup>
BAD	2017	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	2017a	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lekami biologicznymi
	2017b	Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej
Gisondi 2017	2017	Leczenie systemowe łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
EDF/EADV/IPC	2015 i 2017	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
AMA	2012	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTD <sup>14</sup>	2018 (część II)	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	2018 (część I)	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu łagodnym

<sup>12</sup> AAD-NPF (ang. *American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation* – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy); FSD (ang. *French Society of Dermatology* – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne); NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii); BAD (ang. *British Association of Dermatologists* – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów); EDF (ang. *European Dermatology Forum* – Europejskie Forum Dermatologiczne); EADV (ang. *European Academy of Dermatology and Venereology* – Europejska Akademia Dermatologii i Venerologii); IPC (ang. *International Psoriasis Council* – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy); AMA (ang. *American Medical Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Medyczne)

<sup>13</sup> wytyczne z 2012 roku, aktualizowane w 2017 roku

<sup>14</sup> Polskie Towarzystwo Dermatologiczne



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

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne wskazują następujące opcje terapeutyczne w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:

- ⊕ **leki miejscowe** – m.in. emolienty, miejscowo stosowane leki steroidowe, pochodne witamin E i A, polecane głównie jako terapia wspomagająca inne formy leczenia. Według Ekspertów NICE wybór odpowiedniej opcji terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak: preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania oraz umiejscowienie, a także rozległość zmian wymagających leczenia (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015, PTD 2018, AMA 2012, NICE 2017, AAD-NPF 2019);
- ⊕ **fotokemioterapia z wykorzystaniem psoralenu (PUVA, ang. psoralen ultra-violet A)** – zalecana jest u chorych na łuszczycę plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, przed rozpoczęciem terapii lekami systemowymi (PTD 2018 część II, EDF/EADV/IPC 2017). Według wytycznych FSD 2019, stosowanie PUVA zalecane jest w przypadku chorych, u których występują rozległe zmiany łuszczycowe;
- ⊕ **leki stosowane systemowo:**
  - ⊕ **cyklosporyna A** – lek zalecany jest wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu, u chorych, którzy:
    - wymagają nagłej lub krótkoterminowej kontroli choroby (np. przy zaostrzeniu choroby);
    - chorują na łuszczycę dłoni i stóp;
    - planują potomstwo (zarówno kobiety jak i mężczyźni), gdy terapia systemowa jest nieunikniona;
    - oraz u wybranych chorych w leczeniu długoterminowym (NICE 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, FSD 2019, Gisondi 2017);
  - ⊕ **metotreksat** – lek ten rekomendowany jest jako pierwsza linia leczenia systemowego (wykazuje mniejszą skuteczność niż cyklosporyna, jednak można go stosować przez długi czas, nawet do kilkudziesięciu lat (AMA 2012, FSD 2019, Gisondi 2017);
  - ⊕ **acytretyna** – lek pierwszego wyboru w łuszczycy krostkowej uogólnionej, który może być stosowany także u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ze względu na brak działania

immunosupresyjnego, jako jedyny lek stosowany systemowo może być podawany w skojarzeniu z fototerapią, a także u chorych zakażonych wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – wirus niedoboru odporności) (PTD 2018 część II);

- ⊕ **fumaran dimetylu** – zalecany u dorosłych chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy były one przeciwwskazane lub nietolerowane (PTD 2018 część II, NICE 2017);
- **inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4, ang. *phosphodiesterase type 4 inhibitor*) (apremilast)** – polecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi (takimi jak: cyklosporyna, metotreksat, acytretyna) czy fotochemioterapią okazało się nieskuteczne (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II, FSD 2019, Gisondi 2017);
- **inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne): adalimumab (ADA), etanercept (ETA) oraz infliksymab (INF)** – zalecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II, AAD-NPF 2019, Gisondi 2017). Według wytycznych AMA 2012, ADA oraz ETA mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu biologicznym, natomiast INF dopiero po niepowodzeniu innego leczenia biologicznego (AMA 2012);
- **inhibitory IL-12, IL-17 oraz IL-23 (leki biologiczne): iksekizumab<sup>15</sup> (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO) oraz guselkumab (GUS)** – polecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II, AAD-NPF 2019).
  - Najnowsze wytyczne wskazują jako opcję leczenia również ryzankizumab (**RIS**), przy czym istotne jest, że dokumenty te były publikowane jeszcze przed zarejestrowaniem analizowanej interwencji, stąd informacje na temat RIS są znacznie ograniczone;

---

<sup>15</sup> w europejskich wytycznych EDF/EADV/IPC nie wydano zaleceń dla IKS, w dokumencie podkreślono jednak, zostanie on uwzględniony przy następnej aktualizacji wytycznych

- 
- UST może być stosowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu biologicznym (AMA 2012, FSD 2019);
  - **inhibitory limfocytów T (leki biologiczne):** alefacept – zalecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (AMA 2012).

Wytyczne zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 1.**  
**Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
<b>Terapia miejscowa</b>			
<i>AAD-NPF 2019</i>	Większość chorych z łuszczycą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego jest w stanie odpowiednio kontrolować chorobę wyłącznie za pomocą terapii miejscowej lub fototerapii. Jednak leki miejscowe stosowane samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią mogą być niewystarczające w leczeniu chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	<b>Dipropionian betametazonu (Diprophos®) [ChPL</b> <i>Diprophos®</i> jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów (w tym łuszczycy) reagujących na leczenie kortykosteroidami. Leczenie hormonalne kortykosteroidami jest uzupełnieniem terapii konwencjonalnej, jednak nie może jej zastępować.	<b>Dipropionian betametazonu:</b> poziom odpłatności: 50%. <b>Kalcypotriol:</b> poziom odpłatności: 30%. <b>Tazaroten, takalcytol, takrolimus, pimekrolimus</b> – brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy.
<i>PTD 2018 (część I)</i>	<p>Leki miejscowe znajdują zastosowanie przede wszystkim w leczeniu zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu. Preparatami miejscowymi należy leczyć chorych na <u>łuszczycę o łagodnym nasileniu</u> (PASI ≤10 pkt i BSA ≤10% oraz DLQI ≤10 lub PASI &gt;10 pkt lub BSA &gt;10% oraz DLQI ≤10), natomiast w przypadku <u>łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej</u> do leczenia miejscowego należy dołączyć fototerapię lub leczenie systemowe.</p> <p>Leki te powinny być także stosowane w przypadku resztkowych zmian łuszczycowych po leczeniu systemowym.</p> <p><u>W ramach terapii miejscowej łuszczycy plackowatej skóry nieowłosionej eksperci PTD rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ pochodne witaminy D<sub>3</sub> (kalcipotriol, takalcytol) w monoterapii. W przypadku łącznego stosowania pochodnych witaminy D<sub>3</sub> i fototerapii najpierw należy wykonać zabieg naświetlania UV, gdyż promieniowanie to prowadzi do unieczynnienia D<sub>3</sub>;</li> <li>⊕ cygnolinę;</li> <li>⊕ pochodne witaminy D<sub>3</sub> (kalcipotriol) w połączeniu z GKS (np. dipropionianem betametazonu) – uznawane za najbardziej skuteczne leczenie miejscowe;</li> <li>⊕ leki keratolityczne (preparaty miejscowe zawierające mocznik, kwas salicyłowy lub siarkę) – wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek, które</li> </ul>	<b>Tazaroten (Zorac®) [ChPL</b> <i>Zorac®</i> ] stosowany jest w miejscowym leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej (łuszczycy zwykłej), zajmującej nie więcej niż 10% powierzchni ciała.	

<sup>16</sup> ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>utrudniają penetrację leków przeciwłuszczycowych w głąb zmian chorobowych, a tym samym mogą się przyczyniać do zmniejszenia skuteczności leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dziegiecie, mogą być aplikowane na dużą powierzchnię skóry;</li> <li>⊗ miejscowe GKS;</li> <li>⊗ inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus) – w przypadku łuszczycy twarzy.</li> </ul> <p>W trakcie miejscowej terapii łuszczycy pomocne może być także wspomagające stosowanie emolientów, które zmniejszają nasilenie łuszczenia, świąd oraz ogólnie przyczyniają się do lepszych wyników terapeutycznych.</p> <p>U chorych zaleca się również stosowanie leków złożonych, preparaty takie są rzadziej stosowane, co wpływa na poprawę przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich.</p> <p><u>W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pochodne witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriol) w połączeniu z GKS (dipropionianem betametazonu) na podłożu żelowym;</li> <li>⊗ GKS o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek.</li> </ul> <p>Zaleca się także, jako leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dziegiecie w postaci szamponów (wspomagająco);</li> <li>⊗ tazaroten w żelu;</li> <li>⊗ spirytus cygnolinowy.</li> </ul> <p><u>W przypadku łuszczycy twarzy, wedle rekomendacji PTD, należy leczyć za pomocą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus);</li> <li>⊗ miejscowych GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe), w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem i lekiem przeciwgrzybiczym.</li> </ul> <p>Jako leczenie alternatywne zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pochodne witaminy A (0,05% tazaroten);</li> <li>⊗ pochodne witaminy D<sub>3</sub> (takalcytol, kalcypotriol).</li> </ul> <p>W przypadku leczenia <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> wskazane jest podjęcie próby leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ lekami keratolitycznymi (głównie na początku terapii);</li> <li>⊗ za pomocą silnych GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi (w razie potrzeby w okluzji);</li> </ul>	<p><b>Takalcytol (Curatoderm®)</b> [ChPL Curatoderm®] stosowany jest w terapii postaci łagodnej i umiarkowanie ciężkiej łuszczycy zwykłej (plackowatej).</p> <p><b>Kalcypotriol (Daivobet® żel)</b> [ChPL Davibet żel®] wskazany jest w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.</p> <p><b>Pimekrolimus (Elidel®)</b> [ChPL Elidel®], <b>takrolimus (Protopic®)</b> [ChPL Protopic®] - wskazane w leczeniu atopowego zapalenia skóry.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pochodnymi witaminy D<sub>3</sub> z silnymi GKS (w razie potrzeby w okluzji);</li> <li>⊗ dziećmi w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi.</li> </ul> <p>Podjęcie próby leczenia miejscowego wskazane jest również u chorych na <u>łuszczycę paznokci</u>, zwłaszcza przy zmianach paznokciowych o mniejszym nasileniu. Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ silnych GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi;</li> <li>⊗ połączenia kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu.</li> </ul>		
<i>PTD 2018 (część II)</i>	<p>Wszyscy chorzy na łuszczycę leczeni systemowo powinni jednocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej, powoduje zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego, a także ogranicza częstość występowania działań niepożądanych.</p>		
<i>BAD 2017</i>	<p>Terapię miejscową u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się w skojarzeniu z fototerapią, lekami systemowymi oraz biologicznymi. Wytrwałe leczenie terapią miejscową może być rozważone w przypadku niepowodzenia leczenia przy użyciu przynajmniej dwóch różnych leków biologicznych (siła rekomendacji: słaba).</p>		
<i>EDF/EADV/IPC 2015 i 2017</i>	<p>Leki miejscowe zalecane są w leczeniu łuszczycy plackowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u kobiet w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości jako leczenie I linii: emolienty oraz kortykosteroidy o sile niskiej do umiarkowanej i o krótkim działaniu (siła rekomendacji: mocna);</li> <li>⊗ u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego będących nosicielami wirusa HIV – zalecane jest leczenie miejscowe, skierowane na skórę w postaci terapii miejscowej (również w połączeniu z fototerapią, głównie wąskozakresowym UVB) (siła rekomendacji: mocna).</li> </ul>		
<i>NICE 2017</i>	<p>Terapia miejscowa powinna być zaproponowana chorym jako leczenie pierwszego wyboru. Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kortykosteroidów;</li> <li>⊗ witaminy D;</li> <li>⊗ pochodnych witaminy D;</li> <li>⊗ ditranolu i preparatów smołowych.</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Wybór preparatów spośród terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania, jak również umiejscowienie oraz rozległość zmian chorobowych.</p> <p>Eksperci NICE zwracają uwagę, iż ciągłe stosowanie silnych i bardzo silnych kortykosteroidów może wywołać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nieodwracalną atrofię skóry lub rozstępy;</li> <li>⊕ przejście łuszczycy w formę niestabilną;</li> <li>⊕ systemowe efekty uboczne, gdy stosowane są ciągle w przypadku rozległych zmian łuszczycowych, gdy dotyczą one &gt;10% powierzchni ciała.</li> </ul> <p>Zalecana jest czterotygodniowa przerwa między kursami leczenia silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami. W tym okresie, celem kontroli choroby, należy wziąć pod uwagę niesteroidowe leczenie miejscowe np. witaminą D lub pochodnymi witaminy D lub preparatami ze smołą węglową. Bardzo silne kortykosteroidy, w każdej postaci łuszczycy, należy stosować nie dłużej niż 8 tygodni, a silne kortykosteroidy nie dłużej niż 4 tygodnie.</p>		
BAD 2017	<p>Wedle opinii ekspertów BAD, terapia miejscowa jest głównie stosowaną formą leczenia łuszczycy. Rekomendowane jest stosowanie następujących leków miejscowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <b>emolienty</b> – stosowane w celu nawilżenia skóry. Łagodzą one świąd i suchość, usuwają łuski, przynoszą ulgę popękanej skórze. Wspomagają one wchłanianie innych substancji stosowanych na powierzchni skóry, a zatem zaleca się używanie ich 30 minut przed kolejnym preparatem miejscowym.</li> <li>⊕ <b>emolienty zawierające kwas salicylowy</b> – mogą zredukować rozległe zmiany łuszczycowe, jednak jednocześnie mogą działać drażniąco na otaczającą skórę;</li> <li>⊕ <b>miejscowe steroidy</b> – stosowane na skórę objętą stanem zapalnym. Słabsze steroidy mogą być pomocne w krótkotrwałym leczeniu zmian na twarzy lub w fałdzie skórny, natomiast silne steroidy w leczeniu łuszczycy dłoni i stóp. Istnieje niebezpieczeństwo szybkiego nawrotu choroby po odstawieniu preparatów steroidowych (zwłaszcza tych o silnym działaniu), dlatego też ich stosowanie wymaga kontroli lekarza;</li> <li>⊕ <b>preparaty z dziegciem</b> – kąpiele z preparatami dziegcia zalecane są w celu usunięcia łusek. Na rynku dostępne są one również w postaci kremów, maści oraz szamponów. Ze względu na to, że mogą brudzić odzież, nie są preferowane przez część chorych;</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>cygnolina</b> – stosowana często jako terapia krótkotrwała u chorych na <u>przewlekłą postać łuszczycy</u> w obecności wykwalifikowanego personelu medycznego;</li> <li>⊗ <b>pochodne witaminy D</b> (kalcytriol, kalcypotriol oraz takalcytol) – skuteczne i bezpieczne, nie zalecane dla kobiet w ciąży ani karmiących piersią. Mogą być stosowane tak długo, jak to konieczne, jednak w przypadku skojarzenia ich ze steroidami powinny być używane przez krótki czas;</li> <li>⊗ <b>pochodne witaminy A</b> (tazaroten) – nie powinien być stosowany w obrębie skóry twarzy, fałdów skórnych oraz na dużych powierzchniach ciała, gdzie może działać drażniąco. Nie zalecany dla kobiet w ciąży i karmiących piersią.</li> </ul> <p><u>Chorzy ze zmianami łuszczycowymi w obrębie kończyn lub tułowia</u> zazwyczaj powinni być leczeni wyżej wymienionymi preparatami, jednak niektóre partie ciała wymagają szczególnej terapii.</p> <p>U <u>chorych na łuszczycę owłosionej skóry głowy</u> zastosowanie maści i kremów może być utrudnione. Wymagają oni szczególnego leczenia, często z użyciem silnych steroidów w postaci płynnej oraz szamponów, sprejów i żeli.</p> <p><u>Chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> powinni być leczeni miejscowo w skojarzeniu z fototerapią lub terapią systemową.</p>			
AMA 2012	Terapię miejscową zaleca się jako leczenie wspomagające u chorych na <u>łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> .			
<b>Fototerapia</b>				
FSD 2019	<p>Fototerapia wąskopasmowa UVB może być zalecana jako leczenie pierwszej linii (rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p>Domowa terapia wąskopasmowa UVB nie jest obecnie dostępna do użytku we Francji, jednak tam, gdzie jest taka możliwość, zaleca się jej wykorzystanie u stosujących się do zaleceń chorych, którzy nie są w stanie przestrzegać harmonogramu fototerapii przeprowadzanej w warunkach klinicznych (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p>W przypadku chorych z rozległymi zmianami łuszczycowymi zaleca się stosowanie PUVA lub terapię PUVA w skojarzeniu z retinoidami zamiast wąskozakresowego UVB, za wyjątkiem populacji młodych chorych kobiet (rekomendacja w skali GRADE: C).</p>		<p><b>Oxsoralen® (metoksalen)</b> [ChPL Oxoralen®] wskazany jest w leczeniu bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej.</p>	<p><b>Metoksalen:</b> poziom odpłatności: 30%.</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	Skojarzenie stosowania acytretyny i terapii PUVA jest opcją zalecaną w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na PUVA (rekomendacja w skali GRADE: A).		
<i>Gisoni 2017</i>	<b>Fototerapia</b> jest zalecana w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży >12 lat.		
<i>PTD 2018 (część I)</i>	Fototerapia zalecana jest w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Może być stosowana w skojarzeniu z lekami miejscowymi. W przypadku <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> rekomenduje się leczenie za pomocą leków miejscowych skojarzone z miejscową <b>fotokemioterapią</b> bądź <b>laserem ekscymerowym</b> . W przypadku opornych na leczenie ognisk łuszczycy plackowatej można do leczenia miejscowego dołączyć fototerapię wąskozakresowym UVB (311 nm) lub fotokemioterapię. W przypadku stosowania w leczeniu pochodnych witaminy D <sub>3</sub> naświetlanie światłem UV należy wykonać przed podaniem preparatu miejscowego (ultrafiolet powoduje unieczynnienie pochodnych D <sub>3</sub> ).		
<i>PTD 2018 (część II)</i>	Fototerapia, w tym fotokemioterapia (z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (PUVA), fototerapia wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB) zalecana jest u wszystkich chorych z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania. Ocena się, że fototerapia umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI 75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu fotokemioterapii) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4–6 tygodniach leczenia. Z reguły rozległość zmian łuszczycowych powoduje konieczność stosowania naświetlań całej skóry, choć w przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce czy stopy. Dawkowanie promieniowania powinno być uzależnione od minimalnej dawki rumieniowej (MED, ang. <i>minimal erythema dose</i> ) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (MPD, ang. <i>minimal phototoxic dose</i> ) dla fotokemioterapii, określonej przed rozpoczęciem leczenia, ewentualnie na podstawie		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>fototypu skóry chorego, ale wówczas zaleca się szczegółowe monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii.</p> <p>Zazwyczaj w trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań.</p> <p>W przypadku fotochemioterapii najczęściej stosuje się doustną aplikację psoralenów, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy – czy to w formie kąpieli (tzw. <i>bath-PUVA</i>, stosowane stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l), czy też w formie roztworu lub kremu (stosowane stężenia 0,005–1%). Naświetlania powinny być wykonywane 3 razy w tygodniu.</p> <p>Połączenie fototerapii lub fotochemioterapii z pochodnymi witaminy A (acytretyną) umożliwia poprawę skuteczności i zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez chorego. Nie stwierdza się jednak, aby przyczyniało się ono do wydłużenia remisji, z tego względu, po uzyskaniu remisji klinicznej zaleca się, aby fototerapia była zakończona. Nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12. roku życia. W czasie naświetlań chory powinien stosować właściwą fotoprotekcję (ochrona oczu, ochrona okolicy anogenitalnej). W przypadku fotochemioterapii chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenu (około 8 godzin) mają zwiększoną wrażliwość na UV.</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powikłania wczesne: rumień i pieczenie (często), świąd spowodowany nadmierną suchością skóry, odczyny pęcherzowe, prowokacja fotodermatoz, infekcje skórne, a w przypadku PUVA także nudności i wymioty (związane z przyjmowanymi psoralenami), hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowanymi psoralenami), przemijająca osutka plamisto-grudkowa;</li> <li>• powikłania późne: indukowanie kancerogenezy skórnej, przyspieszone fotostarzenie skóry, uszkodzenie narządu wzroku, a w przypadku PUVA także rogowacenie indukowane PUVA (tzw. <i>PUVA-keratoses</i> oraz tzw. <i>PUVA-lentigines</i>).</li> </ul> <p>Podczas kwalifikowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergicznyc. Do najważniejszych leków fotouczulających i/lub fototoksycznych należą: tetracykliny, chinolony, pochodne fenotiazyny, pochodne tiazydowe, diuretyki pętlowe, amiodaron oraz gryzeofulwina.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
BAD 2017	<p>Według ekspertów BAD, <b>fototerapia UVB i fotochemioterapia</b> może prowadzić do całkowitego usunięcia zmian łuszczycowych, jednak ze względu na ryzyko rozwinięcia się zmian nowotworowych (szczególnie czerniaka pod wpływem skumulowanych dawek UVA) ekspozycja chorego na światło UV powinna być ograniczona. Ponadto obserwuje się ostre reakcje na ten rodzaj terapii, włącznie z rumieniem i powstawaniem pęcherzy. Zaleca się ją u kobiet w ciąży z cięższą postacią łuszczycy.</p> <p><u>Zaleca się stosowanie jej u chorych na łuszczycę plackowatą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊗ u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie miejscowe lub u których wystąpił szybki nawrót choroby po takim leczeniu;</li> <li>⊗ u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami systemowymi.</li> </ul> <p>Należy rozważyć fototerapię również u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na drugą (lub kolejną) terapię biologiczną (siła rekomendacji: słaba).</p>		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>Fototerapia zalecana jest w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej, w monoterapii lub w skojarzeniu (np. z acytretyną). W ramach fototerapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>wąskozakresowy NB-UVB</b> (ang. <i>narrow-band ultraviolet B</i>) – zalecane szczególnie u chorych z wirusem HIV w I linii leczenia w skojarzeniu z terapią antyretrowirusową (siła rekomendacji: mocna), u chorych z niedawno przebyłą chorobą nowotworową (z wyłączeniem skórnych nowotworów złośliwych) (siła rekomendacji: mocna, nie dotyczy nowotworu skóry) oraz u kobiet w ciąży (bądź planujących ciążę) w II linii leczenia, gdy emolienty i miejscowe leki steroidowe okazały się nieskuteczne (siła rekomendacji: mocna);</li> <li>⊗ <b>szerokozakresowy BB-UVB</b> (ang. <i>broad-band ultraviolet B</i>) – fototerapia zalecana u kobiet w ciąży (gdy NB-UVB nie może zostać zastosowany);</li> <li>⊗ <b>fototerapię PUVA</b> – fotochemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsoralenu lub 8-metoksypsoralenu, zalecana szczególnie u chorych z wirusem HIV.</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
NICE 2017	<p>Fototerapia wąskozakresowym UVB jest wskazana do stosowania w przypadkach łuszczycy plackowatej, która nie może być skutecznie kontrolowana tylko za pomocą terapii miejscowej. Leczenie wąskozakresowym UVB, w zależności od preferencji chorego, może odbywać się 3 lub 2 razy w tygodniu. Naświetlania 3 razy/tydzień mogą skutkować szybszą odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Terapię neoadjuwantową, u chorych stosujących wąskozakresowy lub szerokokzakresowy UVB rozważa się, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ łuski występują w miejscach, które są odporne na leczenie lub wykazują nieadekwatną odpowiedź na samą fototerapię (np. podudzie) lub są trudne w leczeniu (np. fałdy skórne, czubek głowy);</li> <li>⊗ chory nie wyraża zgody na przyjmowanie leków działających systemowo lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.</li> </ul> <p>W leczeniu łuszczycy dłoni i stóp należy rozważyć fotochemioterapię. Chory musi być świadomy, iż terapia ta wpływa na wzrost ryzyka zachorowań na raka płaskonabłonkowego. Ryzyko wzrasta wraz z liczbą naświetleń.</p> <p>Niewskazane jest rutynowe, skojarzone stosowanie acytretyny podczas fotochemioterapii.</p> <p>Naświetlanie wąskozakresowym, szerokokzakresowym UVB lub fotochemioterapia nie mogą być stosowane przewlekłe, jako terapia podtrzymująca.</p>		
AMA 2012	<p>Fototerapia dedykowana jest <u>chorym na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u>. Niesie ona jednak ryzyko powstania rumienia lub pęcherzy oraz karcynogenezy, zatem należy możliwie ograniczyć ekspozycję chorego na promieniowanie UVB i fotochemioterapię. W dużym, prospektywnym badaniu zidentyfikowano dodatkowe ryzyko wystąpienia czerniaka po ekspozycji chorych na promieniowanie UVA. Fototerapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z innymi lekami np. acytretyną lub pochodnymi witaminy D. W ciężkich przypadkach łuszczycy u kobiet w ciąży jedną z opcji terapeutycznych stanowi promieniowanie UVB, natomiast aplikacja psolarenów w postaci kąpieli jest zalecana tylko gdy korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>W ramach fototerapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>fototerapię PUVA</b> – fotochemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsolarenu lub 8-metoksypsolarenu aplikowanego w formie kąpieli lub nakładania bezpośrednio na zmienioną chorobowo skórę w celu uwrażliwienia komórek na promieniowanie o długości fali z zakresu 320-400 nm. Psolaren może</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>być podawany doustnie i jest generalnie dobrze tolerowany i wysoce skuteczny. U osób o jasnej karnacji terapia z użyciem fotochemioterapii powoduje starzenie oraz marszczenie się skóry, może powodować raka kolczystkokomórkowego skóry, rzadziej raka podstawnokomórkowego skóry. Ryzyko koreluje ze skumulowaniem dawki, wzrasta znacznie u chorych, którzy byli poddawani leczeniu z użyciem fotochemioterapii ponad 200 razy. Ryzyko jest nadal podwyższone przez 15 lat od zakończenia terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <b>wąskozakresowy NB-UVB</b> – może prowadzić do całkowitego ustąpienia objawów skórnych. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się po naświetleniach 3 razy w tygodniu;</li> <li>⊕ <b>szerokozakresowy BB-UVB</b> w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, np. acytretyną;</li> <li>⊕ <b>laser ekscymerowy</b> – emituje promieniowanie monochromatyczne o długości fali 308 nm. Jego skuteczność porównywalna jest z fototerapią z użyciem NB-UVB. Główną zaletą jego stosowania jest ograniczenie ekspozycji na łuszczycową skórę.</li> </ul>		
<b>Terapia systemowa (ogólna)</b>			
FSD 2019	<p><b>Metotreksat:</b> Na ogół zaleca się stosowanie 7,5–15 mg/tydzień, podawane doustnie lub podskórnie (rekomen-dacja w skali GRADE: B). Brak dostosowania dawki opartego na masie ciała. Podskórne podanie może zmniejszyć działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłaszane u chorych leczonych doustnie (rekomen-dacja w skali GRADE: C), ale nie wykazano jego przewagi w porównaniu z zastosowaniem przyjmowania produktu leczniczego drogą doustną. <u>Dawka podtrzymująca:</u> 5–25 mg/tydzień w zależności od skuteczności i tolerancji (rekomen-dacja w skali GRADE: B), przy czym zaleca się stosowanie najniższej dawki terapeutycznej. Suplementacja kwasu foliowego: 5 mg/tydzień kwasu foliowego przyjmowanego 24 godziny po podaniu MTX (rekomen-dacja w skali GRADE: B). <b>Cyklosporyna A:</b> Dawka początkowa: 2,5 mg/kg/dzień p.o., w dawce podzielonej rano i wieczorem (rekomen-dacja w skali GRADE: A). W przypadku braku chorób współistniejących, należy rozpocząć od 5 mg/kg, w celu uzyskania szybszego działania produktu leczniczego (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p>	<p><b>Metotreksat</b> [ChPL <i>Methotrexat-Ebewe</i>®] wskazany jest w najcięższej, odpornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa). Wskazania rejestracyjne <b>Cyklosporyny</b> [ChPL <i>Equora</i>®] obejmują leczenie ciężkiej łuszczycy u chorych, u których konwencjonalne</p>	<p><b>Metotreksat, cyklosporyna, acytretyna:</b> poziom odpłatności: ryczałt. <b>Fumaran dimetylu</b> - brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Jeśli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na dawkę początkową w tygodniu 4-8 lub gdy konieczneuzyskanie szybka kontrola choroby, należy zwiększyć dawkę do maksymalnie 5 mg/kg (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>W przypadku stosowania u otyłych chorych, dawkę należy dostosować do masy ciała (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Dawka podtrzymująca:</u> Można zastosować leczenie przerywane (2–4 miesiące leczenia) lub leczenie ciągłe przy minimalnej skutecznej dawce, w zależności od sytuacji klinicznej (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>Powolne zmniejszanie dawki przyjmowanej CyA powoduje niewielkie opóźnienie nawrotu łuszczycy (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>Należy rozważyć inne opcje leczenia, gdy choroba ma szybki nawrót (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii eksperta).</p> <p>Należy unikać stosowania CyA w sposób ciągły przez ponad 2 lata, chyba że nasilenie choroby jest ciężka i nie można zastosować innych opcji leczenia, konieczna jest współpraca z nefrologiem (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <p>Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia CyA (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania CyA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (35 godzin) u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono zaburzenia gojenia lub zakażenia ran (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p><b>Acytretyna:</b> Leczenie należy rozpocząć od skalowania dawki, zaczynając od podawania 10 mg/dzień, tak aby osiągnąć docelową dawkę wynoszącą 0,3–0,5 mg/kg/dzień (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Dawka podtrzymująca:</u></p> <p>Należy ją dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji - zwykle wynosi ona od 0,5 do 0,8 mg/kg dziennie, przy maksymalnej dawce 50 mg dziennie (rekomen-dacja w skali GRADE: C). Ocena stopnia suchości warg może pomóc określić maksymalną tolerowaną dawkę (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Długoterminowe leczenie należy dostosować indywidualnie.</p>	<p>leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.</p> <p><b>Acytretyna</b> [ChPL Neotigason®] wskazana jest w rozległych, ciężkich i opornych na leczenie postaciach łuszczycy.</p> <p><b>Dimetylan fumaranu (Skilarence®)</b> [ChPL Skilarence®] wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Terapię systemową, w tym fototerapię należy zaproponować choremu z jakimkolwiek typem łuszczycy, jeżeli spełnia jedno z wymienionych poniżej kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie choroby zostało uznane jako umiarkowane do ciężkiego (wskaźnik BSA &gt;10%) lub wynik w skali PASI &gt;10 i/lub wskaźnikiem DLQI &gt;10;</li> <li>• choroba wywiera znaczący wpływ na samopoczucie fizyczne i społeczne lub na samopoczucie psychiczne, powodując istotną klinicznie, związaną z chorobą depresję lub lęk;</li> <li>• choroba jest ograniczona, ale nie można jej kontrolować za pomocą terapii miejscowej i wiąże się ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub wysokim poziomem stresu, np. ciężka choroba paznokci lub zajęcie miejsc o dużym wpływie na samopoczucie (takich jak dłonie i podeszwy, narządy płciowe, skóra głowy, twarz i zagięcia).</li> </ul> <p>W przypadku kiedy chory kwalifikuje się do leczenia systemowego, metotreksat powinien zostać zaproponowany jako preferowana opcja terapeutyczna (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). Wyjątkami od tej reguły są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy, u których istnieje przeciwwskazanie do stosowania metotreksatu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>• chore kobiety będące w ciąży, karmiące piersią lub chorzy planujący posiadanie dziecka w najbliższej przyszłości (zarówno mężczyźni, jak i kobiety) – w takich przypadkach zaleca się stosowanie cyklosporyny zamiast metotreksatu (rekomendacja w skali GRADE: A);</li> <li>• chorzy, u których istnieje potrzeba krótkotrwałej kontroli choroby – w takich przypadkach zaleca się stosowanie cyklosporyny zamiast metotreksatu (rekomendacja w skali GRADE: B).</li> </ul> <p>Ze względu na niższą skuteczność w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, acytretyny nie zaleca się jako monoterapii w terapii systemowej. Jednak, uznano, że korzystne może być zaproponowanie acytretyny jako opcji leczenia u niektórych chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metotreksatu i cyklosporyny (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>		
<i>Gisoni 2017</i>	<p>W przypadku chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego terapie miejscowe pozostają przydatne w skojarzeniu z leczeniem systemowym.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
PTD 2018 (część I)	<p>Leczenie systemowe <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> wskazane jest przy dużym nasileniu zmian i w razie niepowodzenia leczenia miejscowego i leczenia skojarzonego.</p> <p>Stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ cyklosporynę A;</li> <li>⊗ metotreksat;</li> <li>⊗ acytretynę;</li> <li>⊗ fumaran dimetylu;</li> <li>⊗ leki biologiczne.</li> </ul> <p>Leczenie systemowe wskazane jest również w <u>łuszczycy paznokci</u>, przy dużym nasileniu zmian paznokciowych i w razie niepowodzenia jednej z wymienionych wyżej metod terapii miejscowej. Rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ metotreksatu;</li> <li>⊗ cyklosporyny A;</li> <li>⊗ acytretyny;</li> <li>⊗ leków biologicznych.</li> </ul> <p>Leczenie systemowe wskazane jest również w przypadku nasilonych zmian <u>w obrębie skóry owłosionej głowy</u>, przy braku efektu po prawidłowo aplikowanym leczeniu miejscowym.</p>			
PTD 2018 (część II)	<p><b>Metotreksat</b> jest zalecany jako jeden z najlepszych leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu) skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycy stawowej) i dobrą tolerancję.</p> <p>Metotreksat może być stosowany w postaci doustnej oraz podskórnej. Dawka immunomodulująca wynosi 5-30 mg/tydzień, a rekomendowana dla większości chorych 15 mg/tydzień. Leczenie może być rozpoczynane od małych dawek (5-7,5 mg/tydzień), szczególnie u chorych pierwszy raz przyjmujących MET, z kontrolą przed podaniem kolejnej dawki leku. Dawkowanie można następnie zwiększyć do 15 mg/tydzień. W przypadku niewystarczającej poprawy w czasie 8 tygodni leczenia wskazane jest zwiększanie dawki do 20 mg/tydzień (maksymalnie do 25 mg/tydzień w niektórych przypadkach).</p> <p>Ocena się, że zadowalający efekt terapeutyczny (PASI 75) uzyskiwane jest u ok. 60% chorych na łuszczycę zwykłą. Istotna poprawa zauważalna jest przeważnie po 7-13</p>			



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>tygodniach terapii (przy wyższych dawkach początkowych nawet po 3-4 tygodniach). Maksymalna skuteczność MET objawia się zazwyczaj po 12-20 tyg. leczenia.</p> <p>Podanie podskórne MET wiąże się z jego większą biodostępnością i ograniczeniem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, jest także wygodniejsza dla chorego. Metotretksat może być stosowany tak długo, jak długo jest skuteczny i dobrze tolerowany przez chorego.</p> <p>Najważniejszymi działaniami niepożądanymi MET są teratogenność i genotoksyczność – przeciwwskazany jest więc u kobiet w ciąży, a osoby przyjmujące MET (kobiety i mężczyźni) nie mogą planować poczęcia dziecka przez cały okres terapii i co najmniej przez 6 miesiące po jej zakończeniu.</p> <p>Do najważniejszych działań niepożądanych należą: uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. <i>stomatitis</i>), owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, zapalenie płuc, alveolitis, mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, poronienia, bezpłodność, łysienie.</p> <p>W większości przypadków ryzyko uszkodzenia wątroby jest niskie, pod warunkiem, że lek nie jest stosowany u osób z innymi chorobami wątroby (WZW typu B i C), nadużywających alkoholu, otyłych, z cukrzycą oraz przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. Zaleca się, aby osoby otrzymujące MET stosowały także profilaktycznie kwas foliowy (np. 5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyły MET; jeśli dawka MET była wyższa niż 15 mg/tydzień, można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10–15 mg/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ryzyko wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych. W razie stwierdzenia nietolerancji MET po podaniu doustnym (nudności i/lub wymioty) terapię można prowadzić w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych. Leczenie można również rozpocząć od formy pozajelitowej i tak kontynuować lub – jeśli jest to uzasadnione medycznie lub preferencjami chorego – zmienić na formę doustną.</p> <p>Kontrolę zmian łuszczycowych u chorych leczonych MET powinno przeprowadzać się co ok. 4 tyg. Powinna ona obejmować badanie lekarskie z oceną nasilenia zmian łuszczycowych. Przy pierwszym podjęciu terapii MET powinno się badać również morfologię krwi ok. 7 dni po pierwszej dawce i następnie co 4 tyg. Co 4 tyg. należy również oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych. Ryzyko włóknienia wątroby w czasie przewlekłego leczenia MET jest niewielkie. Jednak nawet przy prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych można zalecić wykonanie raz w roku</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>jednego lub więcej badań oceniających proces włóknienia zachodzący w tym narządzie, zwłaszcza przy występowaniu innych czynników ryzyka uszkodzenia wątroby.</p> <p>Wskazana jest także kontrola innych leków przyjmowanych przez chorego, gdyż MET wchodzi w interakcje z wieloma preparatami.</p> <p>W przypadku zatrucia MET chory powinien odstawić lek, zostać poddany hospitalizacji i eliminacji MET z organizmu przy pomocy folinianu wapnia dożylnie.</p> <p><b>Cyklosporyna A</b> – dawka terapeutyczna leku w postaci doustnej wynosi 2,5-5 mg/kg m.c./dobę, choć są chorzy, u których lek jest skuteczny w mniejszych dawkach. Lek nie ma działania teratogennego ale może prowadzić do przedwczesnego porodu. Kapsułki z CyA zawierają jednak etanol. Ponadto CyA jako substancja rozpuszczalna w tłuszczach przenika do mleka matki, nie powinna być więc stosowana u kobiet karmiących piersią, lub jeżeli matka w okresie laktacji przyjmuje CyA, to należy jej zalecić przejście na sztuczne karmienie.</p> <p>Obecnie CyA zalecana jest w leczeniu łuszczycy gdy celem leczenia jest wywołanie krótkotrwałej poprawy. Zazwyczaj nie zaleca się terapii trwającej dłużej niż 3-6 miesięcy. Jeżeli jest to konieczne, stosowanie CyA może być kontynuowane u chorych z dobrą odpowiedzią kliniczną przez 2 lata lub dłużej. Dłuższe leczenie CyA (&gt;2 lat) należy rozważyć ostrożnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym raków skóry u chorych leczonych w przeszłości PUVA.</p> <p>PASI 50 występuje po ok. 4-6 tyg. leczenia CyA, natomiast maksymalną skuteczność uzyskuje się po ok. 5-12 tygodniach leczenia. Zastosowanie większych dawek CyA (czyli 5 mg/kg m.c./dobę) umożliwi osiągnięcie szybszej poprawy klinicznej, z reguły obserwowanej już po 3-4 tygodniach. Ok. 30% chorych osiąga PASI 90.</p> <p>Wszyscy chorzy w trakcie terapii CyA powinni być kontrolowani zgodnie z zaleceniami. Zaleca się regularne badanie dermatologiczne i comiesięczne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Wskazane jest także, aby chory samodzielnie codziennie mierzył ciśnienie tętnicze w domu. W przypadku dobrej tolerancji leczenia i jeśli dawka nie była zmieniana, częstość pomiaru ciśnienia może być zmniejszona. Raz w roku rekomendowane jest badanie dermoskopowe w celu wykluczenia stanów przedrakowych i raków skóry.</p> <p>Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem CyA należą: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe. Objawy niepożądane ze strony nerek zależą od dawki i występują niemal wyłącznie podczas</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>przedłużonej ekspozycji na CyA lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę. Terapia CyA powoduje wzrost oporów naczyniowych, co objawia się zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu. Podczas długotrwałej terapii ciągłej, odsetek chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny wzrasta w czasie. Cyklosporyna A wykazuje liczne interakcje z innymi lekami.</p> <p><b>Acytretyna</b> jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także z powodzeniem stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z fotochemioterapią (tzw. Re-PUVA) lub UVB (Re-UVB).</p> <p>Dawka terapeutyczna wynosi 0,3-1 mg/kg m.c./dobę. Istnieją dwa schematy dawkowania: terapię można rozpocząć od dużych dawek (ok. 50 mg/dobę) ze stopniową redukcją do dawki minimalnej lub rozpocząć od niewielkiej dawki (np. 10 mg/dobę) i stopniowo zwiększać ją o 5 mg co 1-2 tyg. aż do osiągnięcia maksymalnej dobrze tolerowanej dawki. Przy długotrwałym stosowaniu acytretyny najlepsze wyniki są uzyskiwane przy stosowaniu mniejszych dawek (&lt;30 mg/dobę).</p> <p>Acytretyna, podobnie jak pozostałe retinoidy, jest lekiem silnie teratogennym. Z tego powodu nie wolno podawać jej kobietom w ciąży, a wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym przyjmujące ten lek muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ metabolity acytretyny są magazynowane w tkance tłuszczowej, zachodzenie w ciążę jest bezwzględnie przeciwwskazane przez 3 lata po zakończeniu terapii. Mężczyźni mogą stosować acytretynę bez restrykcji dotyczących poczęcia dziecka.</p> <p>Poza działaniem teratogennym, do najważniejszych działań niepożądanych leku należą także typowe objawy hiperwitaminozy A (zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), które zależą od dawki leku i z mniejszym bądź większym nasileniem występują niemal u wszystkich chorych, zaburzenia widzenia (tzw. kurza ślepotą) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, zwłaszcza hipertrójglicydemia.</p> <p>Acytretyna może wywierać pewne działania hepatotoksyczne, ale niemal wyłącznie u chorych nadużywających alkoholu lub przyjmujących inne leki hepatotoksyczne (w tym MET).</p> <p><b>Fumaran dimetylu</b> – estry kwasu fumarowego od dziesięcioleci są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej w niektórych krajach europejskich (Niemcy). Ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>naszym kraju. Ostatnio jednak ester dimetylowy kwasu fumarowego otrzymał rejestrację agencji europejskiej EMA do leczenia łuszczycy. Wydaje się, że ester dimetylowy kwasu fumarowego powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia MET jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna.</p>		
BAD 2017	<p><u>Eksperti BAD zalecają terapię systemową (w postaci tabletek):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie miejscowe lub u których doszło do szybkiego nawrotu łuszczycy po ich odstawieniu;</li> <li>⊗ u chorych na ciężką postać łuszczycy;</li> <li>⊗ w przypadku utrudnionego dostępu do miejsc zmienionych chorobowo dla preparatów w postaci maści i kremów;</li> <li>⊗ w przypadku niepowodzenia fototerapii.</li> </ul> <p>W dokumencie wydanym przez BAD wskazano na możliwość wystąpienia licznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii systemowej w postaci tabletek i iniekcji, mimo związanego z nimi komfortu chorego. Początek leczenia powinien odbywać się z konsultacji z dermatologiem, a część leków stosowanych ogólnie przeznaczona jest do lecznictwa zamkniętego ze względu na konieczność regularnej oceny chorego, kontrolę parametrów laboratoryjnych czy liczne interakcje. Nie zaleca się planowania ciąży u kobiet leczonych systemowo ani partnerek mężczyzn poddanych takiemu leczeniu.</p> <p><b>W ramach terapii systemowej zaleca się stosowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>metotreksatu</b> – spowalnia podziały komórkowe komórek skóry, pełni funkcje immunomodulacyjne tj. wpływa na redukcję procesu zapalnego. Lek hepatotoksyczny, zatem konieczne jest regularne wykonywanie badań krwi w celu monitorowania funkcji wątroby;</li> <li>⊗ <b>cyklosporyny</b> – skuteczna w leczeniu łuszczycy plackowatej, efekty stosowania pojawiają się po 3-4 tygodniach stosowania;</li> <li>⊗ <b>acytretyny</b> – stosowana, gdy metotreksat oraz cyklosporyna okazały się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, przeznaczona jest jedynie do leczenia szpitalnego, rzadko stosowana u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>⊗ <b>innych leków działających ogólnie</b> – np. hydroksykarbamid, mykofenolan mofetylu, fumarany.</li> </ul> <p>Terapię systemową zaleca się również w przypadku niepowodzenia drugiej lub kolejnej terapii biologicznej (siła rekomendacji: słaba).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>U chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>acytretyny</b> – brak rekomendacji za/przeciw stosowaniu w monoterapii;</li> <li>⊗ <b>cyklospryny</b> – zalecane jako lek w krótkotrwałym leczeniu, do zapoczątkowania terapii (siła rekomendacji: mocna), w długoterminowym leczeniu tylko u wybranych chorych, maksymalnie przez okres dwóch lat, a w przypadku konieczności wydłużenia leczenia sugerowana jest konsultacja z nefrologiem (siła rekomendacji: słaba);</li> <li>⊗ <b>estrami kwasu fumarowego</b> – zaleca się stosowanie na początku leczenia (siła rekomendacji: mocna) oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna); zaleca się również powolne zwiększanie dawki leku (siła rekomendacji: mocna);</li> <li>⊗ <b>metotreksatem</b> – zaleca się stosowanie na początku leczenia oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna). Może być podawany doustnie lub podskórnie.</li> </ul>		
NICE 2017	<p>Niebiologiczną terapię systemową należy zalecić chorym na każdy typ łuszczycy jeżeli nie może być ona kontrolowana terapią miejscową, wywiera negatywny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne i socjalne, a także spełnione jest jedno lub więcej z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zmiany łuszczycowe są rozległe (np. &gt;10% powierzchni skóry jest chorobowo zmieniona lub uzyskano wynik w skali PASI &gt;10);</li> <li>⊗ zmiany łuszczycowe są zlokalizowane i związane ze znaczącym upośledzeniem funkcjonalności i/lub wysokim poziomem zaniepokojenia (ciężka postać łuszczycy paznokci);</li> <li>⊗ fototerapia była nieskuteczna, niemożliwa do zastosowania lub po jej zastosowaniu nastąpił gwałtowny nawrót choroby (określany jako większy niż 50% wyjściowego nasilenia choroby w przebiegu 3 miesięcy).</li> </ul> <p>Metotreksat stanowi lek pierwszego wyboru u chorych, którzy spełniają kryteria włączenia leczenia systemowego. Rekomenduje się stosowanie wzrastających dawek leku,</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>rozpoczynając od dawki inicjującej 5-10 mg/tydzień, stopniowo zwiększając do dawki efektywnej, nie większej niż 25 mg/tydzień. Należy stosować najniższą możliwą dawkę MET, zapewniającą remisję choroby.</p> <p>Cyklosporyna jest zalecana jako lek pierwszego wyboru u chorych spełniających kryteria terapii systemowej, a ponad to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ potrzebujących szybkiej lub krótkoterminowej kontroli choroby (np. przy zaostrzeniu choroby) lub</li> <li>⊕ chorujących na łuszczycę dłoni i stóp lub</li> <li>⊕ rozważających poczęcie dziecka (zarówno mężczyźni i kobiety), a terapia systemowa jest nieunikniona.</li> </ul> <p>Zaleca się stosowanie cyklosporyny w dawce 2,5-3 mg/kg/dzień. Zwiększenie dawki do 5 mg/kg/dzień zalecane jest przy braku efektów po 4 tygodniach stosowania dawki niższej lub w przypadku nagłej konieczności kontroli choroby (np. w ciężkiej, niestabilnej postaci łuszczycy). Należy stosować najniższą możliwą dawkę cyklosporyny, zapewniającą remisję choroby, przez okres nie dłuższy niż rok, z wyjątkiem ciężkiej lub niestabilnej postaci choroby lub gdy inne opcje terapeutyczne nie mogą być zastosowane.</p> <p>Należy rozważyć zmianę z MET na cyklosporynę (lub na odwrót) kiedy odpowiedź na systemowe leczenie pierwszego wyboru jest nieadekwatna.</p> <p>W następujących okolicznościach należy rozważyć leczenie acytretyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ metotreksat i cyklosporyna okazały się nieodpowiednie lub leczenie nie przyniosło poprawy;</li> <li>⊕ u chorych na łuszczycę krostkową.</li> </ul> <p>Zaleca się stosowanie wzrastających dawek acytretyny w celu zminimalizowania śluzówkowo – skórnych działań niepożądanych oraz osiągnięcia dawki docelowej równej 25 mg/dzień. W przypadku, gdy żadna inna opcja terapeutyczna nie jest dostępna można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dzień.</p>		
AMA 2012	<p>U chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <b>metotreksatem</b> – lek może być stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego u chorych na <u>łuszczycę plackowatą</u>. Charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż cyklosporyna, może być jednak przyjmowany przez dłuższy okres czasu, nawet do kilkudziesięciu lat. Lek może powodować poronienie, jest</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>teratogeny, w związku z tym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas terapii zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Po odstawieniu terapii metotreksatem, mężczyźni powinni stosować antykoncepcję przez 3. miesiące, natomiast kobiety co najmniej podczas jednego cyklu owulacyjnego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>cyklosporyną</b> – lek stosowany często jako pierwsza linia leczenia w <u>łuszczycy erytrodermicznej</u> oraz <u>łuszczycy krostkowej</u> do krótkotrwałego leczenia – do 12 tyg. Pomimo tego, iż cyklosporyna może być skuteczna w długotrwałym leczeniu, ze względu na toksyczny wpływ na nerki nie jest rekomendowana;</li> <li>⊗ <b>acytretyną</b> – doustny retinoid stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu <u>zmian łuszczycowych obejmujących dłonie i stopy</u> oraz w <u>łuszczycy krostkowej ogólnej</u>, natomiast prawie nie stosuje się jej w terapii łuszczycy plackowatej. Rzadko stosowana u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na swoją teratogenność.</li> </ul>		
<b>Terapia inhibitorem PDE4 (apremilast)</b>			
<i>FSD 2019</i>	<p><b>Apremilast:</b> Zalecane jest, aby leki biologiczne i apremilast były przepisywane dopiero po wykazaniu przeciwwskazania, braku tolerancji lub niepowodzenia dwóch terapii systemowych, takich jak metotreksat, cyklosporyna lub fototerapia.</p> <p>Biorąc pod uwagę niską skuteczność apremilastu w porównaniu z lekami biologicznymi oraz ryzyko wystąpienia niektórych potencjalnie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z jego zastosowaniem, zalecane jest aby rozważyć terapię wykorzystującą leki biologiczne przed rozpoczęciem leczenia systemowego apremilastem (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>	<p><b>Apremilast (Otezla®)</b> [ChPL Otezla®] jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub leczenie jest przeciwwskazane lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu lub fotochemioterapii.</p>	<p>Obecnie <b>apremilast</b> nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<i>Gisoni 2017</i>	<p><b>Apremilast: zalecany w przypadku</b> łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują nietolerancję na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MTX lub PUVA.</p> <p><b>Dawkowanie:</b> Zalecane jest przeprowadzenie 5-dniowego okresu miareczkowania na początku stosowania.</p>		
<i>PTD 2018 (część II)</i>	<p><b>Apremilast</b> jest wskazany w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie ogólne lub leczenie ogólne innymi lekami jest przeciwwskazane lub występuje nietolerancja innego rodzaju leczenia ogólnego (CyA, MET, PUVA). Zgodnie z wytycznymi</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	europjskimi apremilast powinien być rozważany jako terapia drugiego wyboru w leczeniu łuszczycy.		
EDF/EADV/IPC 2017	Zaleca się stosowanie <b>apremilastu</b> jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (siła rekomendacji: słaba). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (siła rekomendacji: mocna). W przypadku występowania, obecnie lub w przeszłości, choroby nowotworowej zalecane jest rozważenie leczenia apremilastem dopiero po konsultacji z onkologiem.		
BAD 2017	Zaleca się rozważenie możliwości podjęcia leczenia <b>apremilastem</b> u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> , u których leczenie innymi lekami systemowymi lub fototerapią okazało się nieskuteczne.		
NICE 2017	<b>Apemilast</b> jest rekomendowany jako opcja leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej u chorych, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy wcześniej wymienione opcje były przeciwwskazane lub nietolerowane, tylko w przypadkach gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ występuje ciężka postać łuszczycy (PASI ≥10 i DLQI &gt;10);</li> <li>⊗ w 16 tygodniu leczenia nie wystąpiła adekwatna odpowiedź na nie. Adekwatna odpowiedź oznacza: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub</li> <li>• 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia.</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Terapia inhibitorami TNF-alfa (leki biologiczne)</b>			
AAD-NPF 2019	Inhibitory TNF-alfa obecnie zatwierdzone do stosowania w terapii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: <b>Etanercept</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III];</li> </ul>	<b>Adalimumab (Humira®)</b> [ChPL Humira®] jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i	<b>Adalimumab, etanercept i infliksymab</b> , finansowane są w ramach programu lekowego <i>Leczenie</i>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg przyjmowana samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu przez 12 kolejnych tygodni [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ zalecana dawka podtrzymująca etanerceptu po początkowych 12 tygodniach wynosi 50 mg raz w tygodniu. ETA podawany w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu jest bardziej skuteczny niż dawka 50 mg raz w tygodniu i może być wymagany w celu lepszej kontroli choroby u niektórych chorych [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obrębie skóry głowy [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obrębie paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III];</li> <li>⊕ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu [siła rekomendacji: A, poziom dowodów I];</li> <li>⊕ w celu zwiększenia skuteczności ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ przyjmowanie ETA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii ETA z MTX [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ przyjmowanie ETA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</li> <li>⊕ w przypadku kiedy jest to wskazane klinicznie stosowanie ETA można skojarzyć z przyjmowaniem z cyklosporyny w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu</li> </ul>	<p>młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p><b>Etanercept [ChPL Enbre®]</b> stosuje się w leczeniu dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub fotochemioterapię.</p> <p><b>Infliksymab (Remsima®) [ChPL Remsima®]</b> jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia systemowego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub fotochemioterapią.</p>	<p><i>umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p><b>Certolizumab pegol</b> aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie ETA może być skojarzone z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> </ul> <p><b>Inflixymab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zalecany jako opcja terapeutyczna w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III];</li> <li>⊗ zalecana dawka początkowa INF wynosi 5 mg/kg podawana w postaci infuzji dożylną w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊗ zaleca się podawanie INF w mniejszych odstępach czasu (mniej niż co 8 tygodni i przynajmniej co 4 tygodnie podczas fazy podtrzymującej) i/lub w większej dawce do 10 mg/kg w celu lepszej kontroli choroby u niektórych dorosłych chorych [siła rekomendacji: B];</li> <li>⊗ INF może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i podeszw (łuszczycy plackowata dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> <li>⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu. INF hamuje również (radiologicznie wykrywalne) uszkodzenie stawów u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> </ul>	<p><b>Certolizumab pegol (Cimzia®) [ChPL Cimzia®]</b> jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w celu zwiększenia skuteczności INF w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> <li>⊕ stosowanie INF można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊕ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii INF z MTX [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ w przypadku kiedy jest to wskazane klinicznie terapię INF można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</li> </ul> <p><b>Adalimumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ zalecana dawka początkowa ADA wynosi 80 mg przyjmowana jako 2 samodzielne wykonane podskórne wstrzyknięcia, każdy po 40 mg, następnie, 1 tydzień później, podaje się 40 mg podskórnie, a kolejne dawki wynoszące 40 mg podawane są co 2 tygodnie [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ w celu kontroli choroby u niektórych chorych zalecane jest przyjmowanie dawki podtrzymującej ADA wynoszącej 40 mg/tydzień [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ ADA może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy dłoni i stóp) [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodemiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ w celu zwiększenia skuteczności ADA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-III];</li> <li>⊕ terapię ADA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊕ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MTX [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ przyjmowanie ADA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</li> <li>⊕ w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię ADA można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊕ może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> </ul> <p><b>Certolizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej;</li> <li>⊕ zatwierdzone dawkowanie w przypadku łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 400 mg (podawane w 2 podskórnych wstrzyknięciach po 200 mg każde) co drugi tydzień;</li> <li>⊕ dla osób o masie ciała wynoszącej ≤90 kg można rozważyć inną opcję dawkowania: 400 mg (podawane w 2 wstrzyknięciach po 200 mg każde) początkowo oraz w 2. i 4. tygodniu, a następnie dawka 200 mg co drugi tydzień.</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>⊕ certolizumab najprawdopodobniej posiada cechy podobne do innych leków z tej samej klasy (inhibitory TNF-alfa) pod względem łączenia ze sobą różnych opcji leczenia, skuteczności w obszarach trudnych do leczenia i prawdopodobnie immunogenności. Jednakże nie istnieją dostępne dowody popierające powyższe stwierdzenia, które to oparte są na ekstrapolacji danych otrzymanych dla innych inhibitorów TNF-alfa.</p>		
FSD 2019	<p><b>Inflixymab:</b> Podawanie dożylnie na oddziale dziennym szpitala: 5 mg/kg podawane w tygodniu 0., 2., 6., następnie co 8 tygodni (zalecane jest ciągłe leczenie, rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p>Możliwość zwiększenia dawki lub skrócenia czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (rekomendacja w skali GRADE: C). W przypadku utraty skuteczności leczenia podtrzymującego przy stosowaniu standardowej dawki należy rozpocząć stosowanie dawki INF (5 mg/kg) co 6 tygodni (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomendacja w skali GRADE: B); Acytretyna (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia INF (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania INF przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (3–5 okresów półtrwania tj. 4-7 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><b>Adalimumab:</b> Podawanie s.c., dawka początkowa wynosi 80 mg podawana w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>W przypadku uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16: możliwość przejściowego zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień (rekomendacja w skali GRADE: B). W razie otrzymania odpowiedzi należy ją ponownie zmniejszyć. Jeśli odpowiednia odpowiedź nie zostanie osiągnięta 4 miesiące po zwiększeniu częstotliwości dawkowania, stosowanie ADA należy przerwać (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomendacja w skali GRADE: C); NB-UVB (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Operacja chirurgiczna:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ADA (rekomendacja w skali GRADE: C). Należy omówić przerwanie stosowania ADA przed</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okres półtrwania tj. 6-10 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p><b>Etanercept:</b> Podawanie s.c.: 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu (taka strategia leczenia jest skuteczniejsza niż stosowanie 50 mg raz w tygodniu od początku leczenia) (rekomenadacja w skali GRADE: A).</p> <p>Możliwość stosowania terapii przerywanej (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomenadacja w skali GRADE: A); NB-UVB wraz z acytretyną (rekomenadacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ETA (rekomenadacja w skali GRADE: C). Należy omówić przerwanie stosowania ETA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p>		
Gisondi 2017	<p><b>Adalimumab:</b> Łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii systemowej.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Podskórne; dawka początkowa wynosi 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień, zaczynając w 1. tygodniu po podaniu dawki indukcyjnej. Chorzy, u których zaobserwowano brak odpowiedzi po 16 tygodniu stosowania mogą odnieść korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień.</p> <p><b>Etanercept:</b> Dorośli i dzieci w wieku &gt;6 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u których istnieją przeciwwskazania bądź występuje brak tolerancji na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MTX lub PUVA.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Podskórne, 2 x 50 mg tygodniowo od 0. do 12. tygodnia (faza indukcyjna), a następnie 50 mg tygodniowo (faza podtrzymująca).</p> <p><b>Inflixymab:</b> Dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują brak tolerancji na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MTX lub PUVA.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p><b>Dawkowanie:</b> 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0., 2. i 6. (faza indukcyjna), a następnie co 8 tygodni (faza podtrzymująca).</p> <p>Gdy chorzy tracą odpowiedź na leczenie lekami biologicznymi, możliwe dalsze opcje postępowania obejmują: zwiększenie dawki i/lub skrócenie odstępu czasu pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego, wdrożenie terapii skojarzonej z leczeniem miejscowym lub inną terapią systemową lub zmianę leku na inny.</p>		
PTD 2018 (część II)	<p>Do leczenia lekami biologicznymi kwalifikują się chorzy na łuszczycę o nasileniu w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, najczęściej ci, u których nastąpiło niepowodzenie terapii jednym lub dwoma klasycznymi lekami przeciwłuszczycowymi, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia, lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie. Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej.</p> <p>Decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z chorym.</p> <p>Leczenie powinno być poprzedzone szeregiem badań diagnostycznych. Dobór danego leku powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację chorego.</p> <p><b>Inflixymab</b> – leczenie prowadzi do wystąpienia poprawy PASI 75 u 80% chorych w ciągu 10 tyg. terapii. Efekt ten utrzymuje się do 50 tyg. u 61%. Preparat ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części chorych występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Dodatkowe podawanie małych dawek MET zapobiega tworzeniu przeciwciał neutralizujących lek. Wyniki badań wskazują, że infliksymab powoduje istotną poprawę jakości życia już w 10. tygodniu terapii. Leczenie infliksymabem jest w większości przypadków dobrze tolerowane. U niektórych osób mogą powstać odczyny zapalne w miejscu wlewu dożylnego (które można zredukować poprzez skojarzone podawanie z MET), sporadycznie stwierdza się reaktywację gruźlicy, rozwój chorób demielinizacyjnych, postaci nerkowej i neurologicznej tocznia rumieniowatego lub trombocytopenii.</p> <p><b>Etanercept</b> wykazuje w 12 tyg. leczenia skuteczność na poziomie odpowiedzi PASI 75 u 47% chorych, a w 24. tyg. u 59%, choć pierwsze pozytywne efekty widoczne są zazwyczaj</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<p>między 4. a 8. tygodniem. Jeśli w ciągu pierwszych 12 tyg. u chorego nie wystąpi odpowiedź PASI 50 należy przerwać leczenie ETA. Etanercept, poza pozytywnym wpływem na przebieg choroby, oddziałuje korzystnie na jakość życia chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą miejscowe odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia, kaszel, bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych.</p> <p><b>Adalimumab</b> prowadzi do uzyskania odpowiedzi PASI 75 u 71% chorych w 16. tyg. leczenia. W 48. tyg. odpowiedź PASI 75 stwierdza się u 83% chorych, PASI 90 u 58%, a PASI 100 u 32% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych.</p>			
BAD 2017	<p>Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu, u których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest skuteczne</u>, a choroba ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków (siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA &gt;10 lub PASI ≥10, lub przynajmniej „umiarkowany” wynik w skali PGA<sup>17</sup>);</li> <li>• w określonych miejscach łuszczycy ma ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem i/lub poważnymi dolegliwościami (np. łuszczycy paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycy skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach).</li> </ul> <p>Należy rozważyć terapię lekami biologicznymi u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby, cierpią jednocześnie na ŁZS lub łuszczycy jest oporna na leczenie (siła rekomendacji: słaba).</p> <p><b>Wymieniono następujące inhibitory TNF-alfa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>infliksymab</b> (podawany dożylnie) – zalecany u chorych z bardzo ciężkim nasileniem, lub gdy terapia innymi lekami biologicznymi była nieskuteczna (siła rekomendacji: mocna);</li> </ul>			

<sup>17</sup> ang. *physician's global assessment* – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>adalimumab</b> (podawany podskórnie), rozważany również jako I linia leczenia u chorych z artropatią łuszczycową (siła rekomendacji: mocna);</li> <li>• <b>etanercept</b> (podawany podskórnie).</li> </ul> <p>Rozważając terapię biologiczną, przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, takie jak: cel leczenia, fenotyp choroby, nasilenie choroby i wpływ na funkcjonowanie chorego, współistniejące ŁZS, odpowiedź na poprzednie leczenie. Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek i masę ciała chorego, współistniejące schorzenia (w przeszłości lub obecne), preferencje chorego dotyczące sposobu częstości podania (siła rekomendacji: mocna).</p>		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>Zaleca się stosowanie leków biologicznych jako II linii leczenia u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, wykazano przeciwwskazania lub brak tolerancji. Zaleca się stosowanie adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Etanercept jest lekiem biologicznym zalecanym u kobiet w ciąży z ciężką łuszczycą plackowatą (siła rekomendacji: słaba).</p>		
NICE 2017	<p>U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>adalimumabu i etanerceptu</b> u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>ciężkim nasileniu</u> definiowaną jako wynik w skali PASI <math>\geq 10</math> oraz DLQI <math>\geq 10</math>;</li> <li>• <b>infliksymabu</b> u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>bardzo ciężkim nasileniu</u>, definiowaną jako wyniki w skali PASI <math>\geq 20</math> oraz DLQI <math>\geq 18</math>.</li> </ul> <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć, gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub</li> <li>50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia.</li> </ul>		
AMA 2012	<p>Chorzy z przewlekłą <u>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> mogą być leczeni lekami biologicznymi takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>adalimumab</b> – może być pierwszą linią leczenia systemowego <u>łuszczycy plackowatej</u>, w porównaniu do metotreksatu jest bezpieczniejszy i skuteczniejszy; jest podawany podskórnym, dawka inicjująca wynosi 80 mg, następnie w każdym kolejnym tygodniu podaje się adalimumab w dawce równej 40 mg;</li> <li><b>etanercept</b> – często stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego <u>chronicznej łuszczycy plackowatej</u>; podaje się go podskórnym w dawce 2 x 50 mg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 1 x 50 mg/tydzień. U chorych, którzy w 24. tygodniu nie zareagowali odpowiednio na leczenie, należy rozważyć utrzymanie dawki 2 x 50 mg/tydzień. Dawka ta nie jest związana z żadnymi dodatkowymi problemami związanymi z bezpieczeństwem stosowania;</li> <li><b>infliksymab</b> – stosowany w postaci wlewu dożylnego, jest lekiem szybko działającym, stosowanym często jako druga lub trzecia linia leczenia biologicznego <u>chronicznej łuszczycy plackowatej</u>. Lek podaje się w 3 wlewach dożylnych (5 mg/kg) w ciągu 6. tygodniowego okresu indukcji (w tygodniach 0., 2. i 6.), a kolejno następne infuzje co 8 tygodni.</li> </ul>		
<b>Terapia inhibitorami ścieżki IL12/23 lub IL17 (leki biologiczne)</b>			
AAD-NPF 2019	<p><b>Ustekinumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z <u>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I, III];</li> <li>⊗ zalecane dawki początkowe UST [siła rekomendacji: A]: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku chorych o masie ciała ≤100 kg, zaleca się podanie 45 mg podskórnym w 0. tygodniu oraz 4 tygodnie później, kolejne dawki 45 mg należy podawać podskórnym co 12 tygodni;</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Ustekinumab (Stelara®)</b> [ChPL Stelara®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci <u>łuszczycy plackowatej</u> u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub</p>	<p><b>Ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab</b> refundowane są w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci</i></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku chorych o masie ciała &gt;100 kg, 90 mg podane podskórnie w 0. tygodniu oraz 4 tygodnie później, kolejne dawki 90 mg należy podawać podskórnie co 12 tygodni;</li> <li>⊗ w przypadku chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na standardowe dawkowanie ustala się alternatywną terapię: stosuje się wyższe dawki (90 mg zamiast 45 mg dla chorych o masie ciała ≥100 kg) lub zwiększa się częstotliwością podawania zastrzyków (np. co 8 tygodni w fazie podtrzymującej) [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊗ UST może być stosowany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i podeszw (łuszczycza dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III];</li> <li>⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Istnieją ograniczone dowody na temat zastosowania UST w leczeniu łuszczycy odwróconej i kropelkowej [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊗ w celu zwiększenia skuteczności UST w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się skojarzenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</li> <li>⊗ terapię UST można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III];</li> <li>⊗ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MTX [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> </ul>	<p>występują przeciwwskazania lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i fotochemioterapią.</p> <p><b>Sekukinumab (Cosentyx®)</b> [ChPL Cosentyx®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego.</p> <p><b>Iksekizumab (Taltz®)</b> [ChPL Taltz®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.</p> <p><b>Tyldrakizumab (Ilumetri®)</b> [ChPL Ilumetri®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się to terapii ogólnoustrojowej.</p>	<p><i>łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p><b>Guselkumab, tyldrakizumab, brodalumab oraz ryzankizumab</b> nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ leczenie UST można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];</li> <li>⊕ w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię UST można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III];</li> <li>⊕ UST może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I];</li> </ul> <p><b>Guselkumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ zalecana dawka GUS wynosi 100 mg podawana samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym w 0. i 4. tygodniu, a następnie co 8 tygodni [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą skóry głowy, paznokci i łuszczycą plackowatą dłoni i stóp [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> </ul> <p><b>Tyldrakizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ zalecana dawka to 100 mg podawane przez lekarza w gabinecie, we wstrzyknięciu podskórnym w 0. i 4. tygodniu, a następnie co 12 tygodni [siła rekomendacji: A];</li> </ul> <p><b>Ryzankizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ RIS nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania przez FDA, jednak może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I];</li> <li>⊕ zatwierdzona dawka będzie prawdopodobnie wynosić 150 mg podawanych samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni [siła rekomendacji: A];</li> </ul>	<p><b>Guselkumab (Tremfya®)</b> [ChPL Tremfya®] jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><b>Brodalumab (Kyntheum®)</b> [ChPL Kyntheum®] jest wskazany do leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego.</p> <p><b>Ryzankizumab (Skyrizi®)</b> [ChPL Skyrizi®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia systemowego.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p><b>Leki blokujące interleukinę 17 (sekukinumab, iksekizumab oraz brodalumab).</b></p> <p><b>Sekukinumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊗ zalecana dawka początkowa SEK w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., wynosi 300 mg podawane w samodzielnie wykonanym wstrzyknięciu podskórnym, a następnie 300 mg podawane co 4 tygodnie [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊗ zalecana dawka podtrzymująca SEK po początkowych 12 tygodniach leczenia wynosi 300 mg podawane co 4 tygodnie [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊗ zalecany jest w dawce 300 mg, która jest bardziej skuteczna niż dawka 150 mg [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dotyczącą głowy i szyi, w tym także skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II];</li> <li>⊗ SEK jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊗ SEK jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dłoni o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą krostkową dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: brak danych, ocena na podstawie opinii ekspertów];</li> <li>⊗ SEK może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą erytrodermiczną [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III];</li> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> </ul> <p><b>Iksekizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zalecana dawka początkowa IKS wynosi 160 mg podawana samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie 80 mg w 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tygodniu [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ zalecana dawka podtrzymująca IKS po początkowych 12 tygodniach wynosi 80 mg podawane co 4 tygodnie [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą erytrodermiczną [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ IKS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z uogólnioną łuszczycą krostkową [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I];</li> </ul> <p><b>Brodalumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A];</li> <li>⊕ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z uogólnioną łuszczycą krostkową [siła rekomendacji: B];</li> <li>⊕ zalecana dawka BRO wynosi 210 mg podawana w samodzielnie wykonanym wstrzyknięciu podskórnym w 0., 1. i 2. tygodniu, a następnie 210 mg podawane co 2 tygodnie [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</li> <li>⊕ BRO jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii i nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub też utracili odpowiedź na leczenie uzyskaną po zastosowaniu innych terapii systemowych.</li> </ul>		
FSD 2019	<p><b>Ustekinumab:</b> Podanie podskórne: 45 mg w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych o masie ciała &gt;100 kg: ten sam schemat, z zastosowaniem dawki 90 mg.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Sugerowana strategia zwiększania dawki (poza wydanym zaleceniem): 90 mg UST co 12 tygodni (u chorych o masie ciała &lt;100 kg) lub 90 mg UST co 8 tygodni (u chorych o masie ciała &gt;100 kg) (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> NB-UVB (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia UST (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania UST przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Biorąc pod uwagę krótko- i długoterminową ocenę skuteczności, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i wskaźniki przetrwania leków dla dostępnych leków biologicznych, zalecane jest, aby adalimumab lub ustekinumab były preferowanymi lekami biologicznymi pierwszej linii leczenia (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). Jeśli cele leczenia nie zostały osiągnięte, należy rozważyć zamianę produktów leczniczych (tj. UST na ADA lub inny inhibitor TNF-alfa lub odwrotnie) lub rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem IL-17 (rekomendacja wydana na podstawie opinii eksperta).</p> <p><b>Sekukinumab:</b> Podanie podskórne: dawka 300 mg dostarczona w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg. 300 mg podawane w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie 300 mg co 4 tygodnie. Bez konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> Brak danych dotyczących łuszczycy skóry. Może być stosowany w połączeniu z LMPCh w leczeniu ŁZS (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Środki ostrożności:</u> Należy unikać stosowania SEK u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p><b>Iksekizumab:</b> Dawka początkowa wynosi 160 mg, a następnie 80 mg co drugi tydzień do 12 tygodnia i kolejno 80 mg co 4 tygodnie. Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p>Terapia przerywana: leczenie można przerwać u chorych, którzy osiągną PGA 0/1 w 12. tygodniu, a następnie stosować ponownie w przypadku nawrotu choroby (80 mg co 4 tygodnie) (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Środki ostrożności:</u> Należy unikać stosowania u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>		
<i>Gisoni 2017</i>	<p><b>Ustekinumab:</b> Łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują brak tolerancji wobec innych terapii systemowych, w tym CyA, MTX lub PUVA.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Dawka 45 mg dla chorych o masie ciała ≤100 kg i 90 mg dla chorych o masie ciała &gt;100 kg podawana w tygodniach 0. i 4. (indukcja), a następnie co 12 tygodni.</p> <p><b>Sekukinumab:</b> Łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii systemowej.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 300 mg (podanych jako dwa wstrzyknięcia podskórne po 150 mg) z początkowym dawkowaniem w tygodniach 0., 1., 2. i 3., a następnie comiesięczne dawkowanie podtrzymujące rozpoczynające się w 4. tygodniu.</p>		
<i>PTD 2018 (część II)</i>	<p><b>Leki blokujące interleukinę 17 (iksekizumab, sekukinumab oraz brodalumab).</b> PASI 75 dla tej grupy leków wynosi ok. 80-90%, a ok. 70% chorych osiąga poprawę PASI 90.</p> <p>Iksekizumab należy przyjmować podskórnie w 0. tygodniu w dawce 160 mg, 80 mg w 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tyg., a następnie 80 mg co 4 tyg.</p>		



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Sekukinumab podawany jest podskórnie w dawce 300 mg w 0., 1., 2. i 3. tyg., a następnie raz w miesiącu dawka podtrzymująca.</p> <p>Brodalumab podawany jest również podskórnie w dawce 210 mg w 0., 1. i 2. tyg., a następnie co 2 tyg.</p> <p>Głównymi działaniami niepożądanymi blokerów IL-17 są infekcje grzybicze. Leki te przeciwwskazane są u chorych ze współistniejącą chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><b>Wśród leków z grupy blokerów IL-12 oraz IL-23 wymienia się: ustekinumab, guselkumab oraz tyldrakizumab.</b></p> <p>Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i łuszczycowym zapaleniu stawów. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy, terapia ustekinumabem ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Odpowiedź PASI 75 w 12 tyg. osiągnęło ok. 70% chorych przyjmujących GUS lub TIL.</p> <p>UST stosuje się podskórnie w dawce 45 mg (u chorych o m.c. &lt;100 kg) lub 90 mg (u pozostałych chorych) w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tyg.</p> <p>GUS podawany jest również podskórnie w dawce 100 mg w 0. oraz 4. tyg., a następnie co 8 tyg.</p> <p>TIL także stosuje się podskórnie w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg.</p>		
BAD 2017	<p>Leczenie lekami biologicznymi (w tym <b>ustekinumabem</b> dożylnie) zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu, u których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest skuteczne.</u></p> <p>Wymienia się: <b>ustekinumab</b> oraz <b>sekukinumab</b>.</p> <p>Leki biologiczne zaleca się stosować, gdy choroba ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków (siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA &gt;10 lub PASI ≥10, lub przynajmniej „umiarkowany” wynik w skali PGA);</li> <li>• w określonych miejscach łuszczycy ma ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem i/lub wysokim odczuwaniem bólu (np. łuszczycy paznokci, zmiany</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>na twarzy, łuszczycy skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach).</p> <p>Należy rozważyć terapię lekami u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby lub cierpią jednocześnie na ŁZS, lub u których łuszczycy jest oporna na leczenie (siła rekomendacji: mocna).</p> <p><b>Ustekinumab</b> zaleca się stosować również w I linii leczenia przy spełnieniu powyższych warunków (siła rekomendacji: mocna), z kolei sekukinumab zalecany jest jako lek I linii u dorosłych chorych ze współistniejącym lub bez ŁZS (siła rekomendacji: słaba).</p> <p><b>Ustekinumab</b> podaje się podskórnie w następującym schemacie: 45 mg (90 mg jeżeli &gt;100 kg m.c.), 4 tygodnie później – 45 mg, a następnie co 12 tygodni. <b>Sekukinumab</b> – 300 mg w dwóch infuzjach podskórnych 2 x 150 mg, w tygodniu 0., 1., 2. i 3. Od tygodnia 4. – dawka podtrzymująca 1 x 300 mg/miesiąc.</p> <p><b>Iksekizumab</b> – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, inhibitor IL17; rekomendowany w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do terapii systemowej. Dawka inicjująca, podawana podskórnie, wynosi 160 mg, następnie 80 mg co 2 tygodnie do 12. tygodnia. Po 12. tygodniu terapię kontynuują się w dawce 80 mg co 4 tygodnie. Jeżeli terapia po 16 – 20 tygodniach nie przynosi oczekiwanych rezultatów należy rozważyć jej dyskontynuację. Przeciwwskazania do stosowania <b>iksekizumabu</b> to choroby zapalne jelit, np. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nawracające kandydozy (pleśniawki). Nieznane jest ryzyko dla płodu.</p> <p>Rozważając terapię biologiczną, przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, takie jak: cel leczenia, fenotyp choroby, nasilenie choroby i wpływ na funkcjonowanie chorego, współistniejące ŁZS, odpowiedź na poprzednie leczenie. Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek i masę ciała chorego, współistniejące schorzenia (w przeszłości lub obecne), preferencje chorego dotyczące sposobu podania i częstotliwości (siła rekomendacji: mocna).</p>		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>Zaleca się leczenie ustekinumabem w II linii u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania lub brak tolerancji. Zaleca się stosowanie ustekinumabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie wstępne i leczenie długoterminowe (siła rekomendacji:</p>		

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
			przeciwwskazania lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię.	
<b>Postępowanie w przypadku chorób współistniejących<sup>18</sup></b>				
<i>AAD-NPF 2019a</i>	<p><b>Choroby zapalne jelit:</b> U chorych na IBD należy unikać stosowania leków z grupy inhibitorów IL-17 (Siła rekomendacji: C, Poziom dowodu: 1) Chorzy, u których doszło do wykształcenia wykwitów łuszczycowych w trakcie terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa skuteczne mogą odpowiedzieć na inne leki stosowane w leczeniu łuszczycy i kontynuować leczenie IBD. W przypadku braku poprawy należy zaprzestać stosowania inhibitorów TNF-alfa. (Siła rekomendacji: B)</p>			
<i>FSD 2019</i>	<p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów:</b> Konieczna jest aktywna współpraca lekarza dermatologa i reumatologa. <u>Pierwszy etap leczenia:</u> Należy rozpocząć leczenie <b>NLPZ</b> bez lub ze skojarzeniem z zastrzykami <b>glikokortykosteroidowymi</b>. Jeżeli po leczeniu trwającym 3-6 miesięcy uzyskana zostanie remisja kliniczna lub co najmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, zalecane jest kontynuowanie leczenia. W przypadku kiedy nie odnotowuje się satysfakcjonujących efektów terapii, należy przejść do drugiego etapu leczenia. W przypadku kiedy obserwowane są niekorzystne czynniki prognostyczne takie jak: <math>\geq 5</math> stawów zajętych chorobą, zmiany radiograficzne, podniesione stężenie któregośkolwiek markera ostrej fazy i objawy pozastawowe, w szczególności zapalenie palców (z lub bez istotnego obserwowanego zajęcia chorobą skóry) należy przejść od razu do drugiego etapu leczenia. Jeżeli obserwowany jest duży wpływ choroby na skórę, należy postępować zgodnie z wytycznymi leczenia łuszczycy plackowatej. <u>Drugi etap leczenia:</u> Jeżeli zastosowane w pierwszym etapie terapii okazały się toksyczne dla chorego i/lub nie wywołały one oczekiwanej odpowiedzi, należy rozpocząć stosowanie <b>MTX</b>. Jeżeli po leczeniu trwającym 3-6 miesięcy uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy przejść do trzeciego etapu leczenia.</p>			

<sup>18</sup> ze względu na charakter rekomendacji i brak odniesień do opcji terapeutycznych innych niż w zaleceniach zamieszczonych powyżej odstąpiono od ponownego przedstawiania danych o wskazaniach rejestracyjnych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy oraz na temat ich finansowania

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania MTX należy rozpocząć stosowanie <b>leflunomidu</b> lub <b>sulfasalazyny</b>. Jeżeli po upływie 3-6 miesięcy uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy przejść do trzeciego etapu leczenia.</p> <p>W przypadku występowania osiowej postaci ŁZS lub ostrego zapalenia przyczepów ścięgniastych należy przejść od razu do trzeciego etapu leczenia rozpoczynając terapię lekami biologicznymi.</p> <p><u>Trzeci etap leczenia:</u> Jeżeli zastosowane w drugim etapie terapie okazały się toksyczne dla chorego i/lub nie wywołały one oczekiwanej odpowiedzi, należy rozpocząć stosowne leczenie w zależności od obecności lub braku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych. Jeżeli są one obserwowane należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi.</p> <p>Terapia lekami biologicznymi: jeżeli nasilenie ŁZS jest większe niż nasilenie łuszczycy ogółem należy zapoczątkować stosowanie <b>ADA</b>, natomiast jeżeli nasilenie łuszczycy ogółem jest większe niż nasilenie ŁZS należy przyjmować <b>UST</b> lub <b>ADA</b>. Jeżeli po upływie 3-6 miesięcy uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy przejść do czwartego etapu leczenia.</p> <p>Jeżeli niekorzystne czynniki prognostyczne nie są obserwowane należy rozpocząć stosowanie drugiego LMPCh (<b>leflunomid, sulfasalazyna, metotreksat, cyklosporyna</b>). Jeżeli istnieje przeciwwskazanie do stosowania LMPCh oraz leków biologicznych, należy rozważyć przyjmowanie <b>apremilastu</b>. Jeżeli po 3-6 miesiącach leczenia nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi.</p> <p><u>Czwarty etap leczenia:</u> Jeżeli zastosowane w trzecim etapie terapie okazały się toksyczne dla chorego i/lub nie wywołały one oczekiwanej odpowiedzi, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli nasilenie ŁZS jest większe niż nasilenie łuszczycy ogółem zmienić przyjmowany produkt leczniczy na inny inhibitor TNF-alfa lub lek z grupy inhibitorów IL-17;</li> <li>• jeśli nasilenie łuszczycy ogółem jest większe niż nasilenie ŁZS zmienić przyjmowany produkt leczniczy na inny inhibitor TNF-alfa lub lek z grupy inhibitorów IL-12/23 bądź inhibitory IL-17 lub docelowy lek modyfikujący przebieg choroby.</li> </ul> <p>Jeżeli po upływie 3-6 miesięcy leczenia uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy zaprzestać przyjmowanej terapii.</p> <p><b>Nadużywanie alkoholu</b></p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowana terapia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomenacja w skali GRADE: C) względem stosowania PUVA;</li> <li>• <b>acytretyna, metotreksat i cyklosporyna</b> nie powinny być rozważane w ramach pierwszej linii leczenia systemowego (rekomenacja w skali GRADE: B).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory-IL17 (IKS, SEK), apremilast:</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowana terapia inhibitorami TNF-alfa (w szczególności <b>INF</b> w celu poprawy odpowiedzi) lub <b>UST</b>(rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• należy rozważyć zastosowanie inhibitora IL-17 lub <b>apremilastu</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – populacja chorych wykluczona z udziału w badaniach klinicznych.</li> </ul> <p><b>Karmienie piersią</b></p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowana terapia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) lub <b>cyklosporyną</b> (rekomendacja w skali GRADE: A);</li> <li>• należy rozważyć terapię <b>MTX</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) (należy odczekać 1 dobę po podaniu dawki metotreksatu przed karmieniem piersią);</li> <li>• należy unikać terapii <b>PUVA</b> (niewystarczające dane) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>• stosowanie <b>acytretyny</b> jest bezwzględnie przeciwwskazane (rekomendacja w skali GRADE: A).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeżeli nie istnieje inna alternatywa, należy rozważyć przyjmowanie leku z grupy inhibitorów TNF-alfa (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>• należy unikać stosowania <b>UST</b>, inhibitorów IL-17 i <b>apremilastu</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – brak wystarczających danych.</li> </ul> <p><b>Nowotwory (wyleczone)</b></p> <p>Konieczna jest ścisła współpraca z onkologiem i/lub zespołem interdyscyplinarnej opieki onkologicznej.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane zastosowanie leczenia <b>MTX</b> lub <b>fototerapia</b> (za wyjątkiem występowania nowotworu skóry) lub <b>acytretyną</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• należy unikać stosowania <b>acytretyny</b> (rekomendacja w skali GRADE: A).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• decyzji dotyczącej wyboru odpowiedniego leczenia należy dokonywać w oparciu o indywidualne podejście do danego przypadku (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• rozpoczęcie terapii lekiem biologicznym musi zostać omówione z onkologiem i opierać się o informacje dotyczące stadium i rokowania obecnego guza (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• jeżeli nie ma innej alternatywy należy rozważyć zastosowanie <b>UST</b> lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (najlepiej <b>ETA</b> lub <b>ADA</b>) (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania apremilastu oraz inhibitorów-IL17 w tej populacji chorych.</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p><b>Choroba demielinizacyjna</b></p> <p>Do leczenia należy zaangażować lekarza neurologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane zastosowanie leczenia <b>MTX</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• można rozważyć stosowanie fototerapii (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania <b>acytretyny</b> i <b>cyklosporyny</b> (należy mieć świadomość neurotoksycznego działania cyklosporyny) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory-IL17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane jest leczenie <b>UST</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) – dostępna mniejsza ilość danych w porównaniu do inhibitorów IL-17;</li> <li>• należy rozważyć przyjmowanie inhibitory IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: C) – nie zaobserwowano negatywnego efektu stosowania <b>SEK</b> w populacji chorych na stwardnienie rozsiane w fazie II badań;</li> <li>• należy unikać przyjmowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania <b>apremilastu</b>.</li> </ul> <p><b>Cukrzyca</b></p> <p>Do leczenia, w przypadku niekontrolowanej cukrzycy, należy zaangażować lekarza diabetologa.</p> <p>Jeżeli istnieje taka możliwość należy opóźnić rozpoczęcie stosowania terapii u chorych, u których stężenie glikohemoglobiny wynosi &gt;8%.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane zastosowanie fototerapii (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• w przypadku chorych, u których nie stwierdzono dyslipidemii należy rozważyć zastosowanie <b>acytretyny</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• należy rozważyć zastosowanie <b>MTX</b> w przypadku gdy fototerapia i acytretyna są przeciwwskazane (rekomendacja w skali GRADE: B) – konieczne jest zachowanie ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko infekcji i zwłóknienia wątroby;</li> <li>• należy unikać stosowania <b>acytretyny</b> (rekomendacja w skali GRADE: B).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane jest stosowanie leków biologicznych o krótkim czasie półtrwania lub takich, o których wiadomo, że charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia zakażenia – należy unikać stosowania <b>INF</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>• należy zapoznać się z informacjami na temat ryzyka dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>• nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitory IL-17 oraz <b>apremilastu</b> aby móc wydać rekomendację, jednak nie zanotowano przeciwwskazań.</li> </ul> <p><b>Niewydolność serca</b></p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Do leczenia należy zaangażować lekarza kardiologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) lub <b>acytretyną</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) lub <b>MTX</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>• należy unikać stosowania <b>cyklosporyny</b> z powodu powiązanego z jej stosowaniem wzrostu ciśnienia krwi (rekomendacja w skali GRADE: A).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku stwierdzenia niewydolności serca I klasy czynnościowej według NYHA lub przewlekłej niewydolności serca II klasy (II CHF) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów TNF-alfa (najlepiej <b>ETA</b>) lub <b>UST</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• w przypadku stwierdzenia niewydolności serca III klasy czynnościowej według NYHA lub przewlekłej niewydolności serca IV klasy (IV CHF) preferowana jest terapia <b>UST</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>• należy unikać stosowania inhibitorów TNF-alfa w przypadku występowania niewydolności serca III klasy czynnościowej według NYHA lub przewlekłej niewydolności serca IV klasy (IV CHF) z uwagi na ich szkodliwość w rozważanej populacji (rekomendacja w skali GRADE: A);</li> <li>• nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 oraz <b>apremilastu</b> aby móc wydać rekomendację, jednak nie zanotowano przeciwwskazań.</li> </ul> <p><b>Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C</b></p> <p>Do leczenia należy zaangażować lekarza hepatologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) niż <b>PUVA</b>;</li> <li>• u chorych, u których aktywność enzymów wątrobowych pozostaje prawidłowa, można rozważyć stosowanie <b>acytretyny</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C należy rozważyć zastosowanie <b>cyklosporyny</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• nie istnieją wystarczające dane na temat leczenia <b>cyklosporyną</b> chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (aktywnym, nieaktywnym, utajonym lub przebyłym) aby móc wydać rekomendację;</li> <li>• stosowanie <b>metotreksatu</b> można rozważyć jedynie w przypadku wyleczonego wirusowego zapalenia wątroby typu B (rekomendacja w skali GRADE: C).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV DNA &gt;2000 j/ml) należy opóźnić rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF-alfa do momentu opanowania infekcji za pomocą wdrożenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> </ul>		



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadkach nieaktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV DNA &lt;2000 j/ml, prawidłowa aktywność transaminaz, HbsAg+), przy zastosowaniu profilaktyki przeciwwirusowej i regularnych badań czynności wątroby oraz ścisłym monitorowaniu obciążenia DNA HBV najpierw należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF-alfa (najlepiej <b>ETA</b>) rekomendacja w skali GRADE: C) przed zastosowaniem <b>UST</b> (dostępność mniejszej ilości danych na ten temat) (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>w przypadku chorych, u których stwierdzono utajone HBV (HBV DNA &lt;200 j/ml, HbsAg-, antyHBc+, antyHBs-), wyleczone HBV (antyHbs+) lub przewlekłe HCV należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF-alfa w połączeniu z regularnymi badaniami wątroby i ścisłym monitorowaniem HBsAg/HCV RNA (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 oraz apremilastu aby móc wydać rekomendację.</li> </ul> <p><b>Zakażenie wirusem HIV</b> Do leczenia należy zaangażować odpowiedniego specjalistę. Należy przeprowadzić optymalizację efektywnego leczenia przeciwretrowirusowego (rekomendacja w skali GRADE: C). Należy ściśle kontrolować infekcje bakteryjne i prątkowe. Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) niż <b>PUVA</b>;</li> <li>można rozważyć stosowanie <b>acytretyny</b> lub <b>metotreksatu</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>zastosowanie <b>cyklosporyny</b> należy rozważyć jedynie w przypadku kiedy stosowanie leczenia wąskozakresowym <b>UVB</b>, <b>acytretyną</b> lub <b>metotreksatem</b> jest przeciwwskazane (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć stosowanie <b>ETA</b> (przed rozważeniem <b>ADA</b>, <b>UST</b>, <b>INF</b>), w przypadku kiedy nie istnieje inna alternatywa, a miano wirusa pozostaje ciągle niewykrywalne (rekomendacja w skali GRADE: B);</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 oraz <b>apremilastu</b> aby móc wydać rekomendację.</li> </ul> <p><b>Nieswoiste zapalenie jelit</b> Należy rozważyć zaangażowanie gastroenterologa w leczenie. Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane zastosowanie leczenia <b>MTX</b> (rekomendacja w skali GRADE: A);</li> <li>należy rozważyć stosowanie <b>cyklosporyn</b> (rekomendacja w skali GRADE: B) lub wąskozakresowego <b>UVB</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania <b>acytretyny</b> aby móc wydać rekomendację.</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane zastosowanie leczenia <b>ADA</b>, <b>INF</b> lub <b>UST</b> (rekomendacja w skali GRADE: A);</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>należy unikać przyjmowania leków z grupy inhibitorów IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania <b>apremilastu</b> aby móc wydać rekomendację.</li> </ul> <p><b>Choroby wątroby (marskość, zwłóknienie)</b> W leczenie należy zaangażować hepatologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) niż <b>PUVA</b>;</li> <li>nie należy rozważać stosowania <b>acytretyny</b> i <b>cyklosporyn</b> jako pierwszej linii leczenia (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>należy unikać stosowania <b>metotreksatu</b> (rekomendacja w skali GRADE: C).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych ze stłuszczeniem lub skompensowaną marskością wątroby należy rozważyć przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub <b>UST</b> (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania <b>apremilastu</b> oraz inhibitorów IL-17 aby móc wydać rekomendację.</li> </ul> <p><b>Poważne ryzyko sercowo-naczyniowe</b> W leczenie należy zaangażować kardiologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane zastosowanie leczenia <b>MTX</b> (rekomendacja w skali GRADE: B);</li> <li>należy rozważyć stosowanie <b>fototerapii</b> lub <b>acytretyny</b> (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>należy unikać stosowania <b>cyklosporyny</b> ze względu na jej wpływ na wzrost ciśnienia krwi (rekomendacja w skali GRADE: A).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa (rekomendacja w skali GRADE: A);</li> <li>należy rozważyć zastosowanie <b>UST</b> (rekomendacja w skali GRADE: A) lub inhibitorów IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: B) w przypadku braku odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa i uzyskania kontroli nad czynnikami ryzyka;</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania <b>apremilastu</b> aby móc wydać rekomendację, jednak nie zanotowano negatywnych opinii na ten temat.</li> </ul> <p><b>Otyłość</b> Należy zachęcić chorego do utraty wagi (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowana fototerapia z zastosowaniem ostrożnego, stopniowego podnoszenia stosowanej dawki <b>UV</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) lub przyjmowanie <b>metotreksatu</b> przy ścisłym monitorowaniu czynności wątroby (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> </ul>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć stosowanie <b>acytretyny</b> (rekommendacja w skali GRADE: C);</li> <li>należy unikać stosowania <b>cyklosporyny</b> (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane przyjmowanie <b>UST</b> ze względu na sposób dawkowania oparty na masie ciała chorego i brak związku z przyrostem masy ciała (rekommendacja w skali GRADE: C);</li> <li>w przypadku braku odpowiedzi na leczenie <b>UST</b> należy rozważyć zastosowanie IKS (rekommendacja w skali GRADE: C) przed rozważeniem stosowania inhibitorów TNF-alfa, <b>SEK</b> i <b>apremilastu</b> (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</li> </ul> <p><b>Ciąża</b></p> <p>Należy zachować ścisłą współpracę z ginekologiem-położnikiem i pediatrą, jeśli cyklosporyna lub inhibitory TNF-alfa są stosowane podczas ciąży.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekommendacja w skali GRADE: B);</li> <li>nie należy rozważać stosowania <b>cyklosporyny</b> (rekommendacja w skali GRADE: B);</li> <li>należy unikać stosowania <b>PUVA</b> – brak wystarczających danych na ten temat (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie <b>acytretyny</b> i <b>metotreksatu</b> (rekommendacja w skali GRADE: A).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć rozpoczęcie lub utrzymanie przyjmowania <b>ETA</b> przez okres ciąży jeżeli nie istnieje inna alternatywa (rekommendacja w skali GRADE: C). <b>ADA</b> lub <b>INF</b> można przyjmować do 3. trymestru, jeśli nie ma innej alternatywy leczenia (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>należy unikać stosowania <b>UST</b>, leków z grupy inhibitorów IL-17 oraz <b>apremilastu</b> (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – brak wystarczających danych na ten temat.</li> </ul> <p><b>Planowanie ciąży</b></p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna): przerwanie leczenia jest obowiązkowe w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowania <b>acytretyny</b>: przerwać na 3 lata przed poczęciem (rekommendacja w skali GRADE: A);</li> <li>stosowania <b>metotreksatu</b>: przerwać na 24 godziny przed poczęciem (w przypadku kobiet) i na 3 miesiące przed poczęciem (w przypadku mężczyzn) (rekommendacja w skali GRADE: A);</li> <li>stosowania <b>PUVA</b> (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>nieprzerwane kontynuowanie terapii <b>cyklosporyną</b> (rekommendacja w skali GRADE: B) lub wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekommendacja w skali GRADE: B) jest dozwolone.</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć utrzymanie przyjmowania <b>ETA</b> jeżeli nie istnieje inna alternatywa (rekomen-dacja w skali GRADE: C). Jeżeli nie ma innej alternatywy leczenia można zainicjować lub kontynuować przyjmowanie <b>ADA</b> lub <b>INF</b> jeśli to konieczne, ale należy przerwać ich stosowanie pod koniec drugiego trymestru ciąży (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>należy unikać stosowania <b>UST</b>, leków z grupy inhibitorów IL-17 oraz <b>apremilastu</b> (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – brak wystarczających danych na ten temat.</li> <li>jeżeli istnieje taka możliwość należy przerwać stosowanie inhibitorów TNF-alfa przed poczęciem (zgodnie z ChPL): <ul style="list-style-type: none"> <li>na 3 tygodnie przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>ETA</b>;</li> <li>na 20 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>ADA</b>;</li> <li>na 24 tygodnie przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>INF</b>;</li> </ul> </li> <li>zgodnie z ChPL należy przerwać następujące terapie (na 5–7 okresów półtrwania przed poczęciem): <ul style="list-style-type: none"> <li>na 15 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>UST</b>;</li> <li>na 10 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>IKS</b>;</li> <li>na 20 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>SEK</b>;</li> <li>na 1 dzień przed poczęciem w przypadku przyjmowania <b>apremilastu</b>.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zaburzenia psychiczne (depresja)</b> Do leczenia należy zaangażować lekarza psychiatrę. Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowana <b>fototerapia</b> lub stosowanie <b>cyklosporyny</b> (rekomen-dacja w skali GRADE: B);</li> <li>należy rozważyć stosowanie <b>MTX</b> (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów);</li> <li>nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania <b>acytretyny</b> aby móc wydać rekomen-dację.</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub <b>UST</b> (rekomen-dacja w skali GRADE: B);</li> <li>należy unikać przyjmowania <b>apremilastu</b> (rekomen-dacja w skali GRADE: B) oraz leków z grupy inhibitorów IL-17 – możliwość wystąpienia efektu związanego z klasą do której należą produkty lecznicze (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</li> </ul> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> W leczeniu należy korzystać ze ścisłej współpracy z lekarzem nefrologiem. Określono 5 stadiów niewydolności nerek rozróżnianych poprzez otrzymane pomiary współczynnika filtracji kłębuszkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stadium 1: GFR &lt;90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>stadium 2: GFR wynoszące od 60 do 89 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>stadium 3: GFR wynoszące od 30 do 59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>stadium 4: GFR wynoszące od 15 do 29 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;</li> </ul>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stadium 5: GFR &lt;15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;</li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane leczenie wąskozakresowym <b>UVB</b> (rekomendacja w skali GRADE: C) niż <b>PUVA</b>;</li> <li>• jedynie w przypadku wczesnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek można rozważyć stosowanie <b>metotreksatu</b> lub <b>acytretyny</b> – GFR &gt;60ml/min (rekomendacja w skali GRADE: C);</li> <li>• w przypadku 1 lub 2 stadium niewydolności nerek można zastosować leczenie <b>metotreksatem</b> w standardowej dawce;</li> <li>• w przypadku 3 stadium niewydolności nerek można zastosować leczenie <b>metotreksatem</b> ale standardową dawkę należy odpowiednio obniżyć;</li> <li>• w przypadku 4 lub 5 stadium niewydolności nerek nie należy stosować <b>metotreksatu</b>;</li> <li>• nie należy stosować <b>cyklosporyny</b> (rekomendacja w skali GRADE: A).</li> </ul> <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub <b>UST</b> (rekomendacja w skali GRADE: B);</li> </ul> <p>można rozważyć przyjmowanie <b>apremilastu</b>, jednak jego dawka musi zostać odpowiednio dostosowana, zgodnie z występującym stadium niewydolności nerek (rekomendacja w skali GRADE: C) bądź też można rozważyć przyjmowanie leków z grupy inhibitorów IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: C).</p>			
Gisoni 2017	<p><b>Interakcje pomiędzy lekami</b></p> <p>Szczególnie w przypadku przyjmowania <b>cyklosporyny</b> lub <b>MTX</b> należy zwrócić uwagę na ryzyko potencjalnie szkodliwych interakcji między lekami. Stosowanie <b>acytretyny</b> może pogorszyć rogowacenie skóry, które jest dość powszechne u osób w podeszłym wieku. <b>MTX</b> należy stosować ostrożnie, ponieważ u osób starszych z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego może być wolniej wydalany z organizmu.</p> <p><b>Ciąża lub chorzy planujący ciążę w najbliższej przyszłości</b></p> <p><b>Tazaroten</b> jest teratogenem i dlatego jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. Należy unikać stosowania <b>kwasu salicylowego</b>, <b>smoły węglowej</b> i <b>kalcypotriolu</b>. <b>Takrolimus</b>, można stosować na wrażliwych obszarach, takich jak fałdy twarzy i skóry, gdzie nie ma innej alternatywy leczenia, ponieważ jego adsorpcja systemowa jest bardzo niska.</p> <p>Fototerapia <b>NB-UVB</b> jest uważana za bezpieczną i przydatną w leczeniu chorych w ciąży. Zdecydowanie zaleca się suplementację kwasu foliowego podczas fototerapii i monitorowanie jego stężenia. Chorych należy poinformować, że fototerapia może wywoływać lub nasilać występowanie ostudy. <b>Psoraleny</b> są znanymi mutagenami, a terapia <b>PUVA</b> jest wyraźnie związana z niską masą urodzeniową i prawdopodobnie przedwczesnymi nieprawidłowościami płodowymi, dlatego też jej stosowanie jest przeciwwskazane w czasie ciąży.</p> <p>Acytretyna jest przeciwwskazana; należy unikać zajścia w ciążę przez co najmniej 2 lata po zaprzestaniu jej stosowania.</p>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>MTX należy odstawić na 3 miesiące przed zajściem w ciążę, a w przypadku nieplanowanej ciąży należy go odstawić natychmiast. Kobieta powinna zostać skierowana po poradę położniczą. Antykoncepcja męska jest zalecana u chorych otrzymujących MTX na czas co najmniej 3 miesięcy przed planowaną ciążą.</p> <p>Cyklosporyna nie jest teratogenem, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy unikać jej przyjmowania w czasie ciąży.</p> <p>Leczenie INF i ADA należy przerywać w ostatnim trymestrze ciąży. Nie zaleca się przeprowadzania żywych szczepień w czasie pierwszych 6 miesięcy życia u potomstwa kobiet, które podczas ciąży przyjmowały terapię lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Z powodu krótszego okresu półtrwania i mniejszego stopnia transportu przez łożysko ETA może być bezpieczniejszą opcją, jeśli w czasie ciąży wymagana jest terapia lekami biologicznymi.</p> <p>Należy unikać przyjmowania UST podczas karmienia piersią.</p> <p>Należy rozważyć wszystkie alternatywy leczenia łuszczycy w czasie ciąży, z preferowanym zastosowaniem fototerapii NB-UVB.</p> <p>Leki biologiczne mogą być stosowane tylko w wyjątkowych sytuacjach wysokiej potrzeby i wtedy, gdy nie są dostępne żadne inne alternatywne metody leczenia.</p> <p><b>Chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub B</b></p> <p>Ze względu na niski potencjał wchłaniania systemowego, miejscowe terapie stosowane w leczeniu łuszczycy można uznać za bezpieczne u chorych z zapaleniem wątroby.</p> <p>NB-UVB jest istotną opcją leczenia w rozważanej populacji chorych. W przypadku chorych z pozytywnym wynikiem testu na HCV stosowanie cyklosporyny, inhibitorów TNF-alfa i UST jest bezpieczne, jeśli dokonuje się ścisłego monitorowania czynności wątroby i monitorowania miana wirusa.</p> <p>Wśród chorych z pozytywnym wynikiem HBsAg+ zaleca się przeprowadzenie leczenia przeciwwirusowego, rozpoczynając je na 2-4 tygodnie przed podaniem leczenia biologicznego do 6-12 miesięcy po jego zakończeniu. U chorych z utajonym zakażeniem HBV zalecane jest monitorowanie HBsAg oraz HBV DNA co 3 miesiące.</p> <p>Stosowanie MTX jest przeciwwskazane u chorych z HBV lub HCV jak również alkoholową chorobą wątroby.</p> <p>Acytretynę można przyjmować, jednak zachowując przy tym ostrożność.</p> <p><b>Chorzy z zakażeniem HIV</b></p> <p>Terapia miejscowa z fototerapią lub bez powinna być zalecana jako pierwsza linia leczenia. Fototerapia (NB-UVB lub PUVA) w monoterapii lub w skojarzeniu z acytretyną wydaje się bezpieczna i skuteczna. Należy jednak wziąć pod uwagę, że chorzy zakażeni wirusem HIV mogą podlegać fototoksyczności ze względu na leki fotouczulające, takie jak trimetoprim lub stosowanie wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych z tej populacji spowodowanego immunosupresją, zaleca się ostrożne stosowanie fototerapii jako leczenia indukcyjnego, a nie leczenia podtrzymującego.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	
	<p>Acytretyna może być stosowana jako druga linia leczenia. Zaleca się ostrożność, gdy terapia acytretyną jest skojarzona z przyjmowaniem inhibitorów proteazy (takich jak indynawir) ponieważ może ona zwiększać ryzyko występowania działań niepożądanych podobnych do tych występujących przy stosowaniu retinoidów, takich jak rogowacenie śluzówki nosa, zapalenie warg, zanokcica i hiperlipidemia.</p> <p>Przyjmowanie MTX i cyklosporyny wśród populacji chorych z zakażeniem HIV może być rozważane tylko w przypadkach łuszczycy odpornej i o ciężkim nasileniu.</p> <p>Cyklosporyna powinna być przepisywana w mniejszej dawce (np. 2,5 mg/kg/dobę), z jednoczesnym monitorowaniem jej stężenia w surowicy z powodu możliwej zwiększonej biodostępności, w przypadku skojarzenia z inhibitorami proteazy.</p> <p>Stosowanie MTX powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na ryzyko leukopenii lub toksyczności wątroby, które mogą wystąpić u chorych otrzymujących HAART.</p> <p>Seropozytywni chorzy, którzy przestrzegają schematów leczenia i często poddawani są monitorowaniu, a u których nie powiodło się zastosowanie innej metody leczenia, mogą zostać kandydatami do terapii lekami biologicznymi. Z powodu mniejszego wpływu immunosupresyjnego i dostępnej większej liczby zgłoszonych przypadków stosowanie ETA może zostać zaproponowane przed innymi lekami z tej grupy. Uzgodniono, że terapię biologiczną u chorych z HIV można rozważyć tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osób z łuszczycą o ciężkim nasileniu;</li> <li>• osób z wiramią utrzymującą się stale poniżej poziomu wykrywalności;</li> <li>• w przypadku gdy inne metody terapeutyczne okazały się nieskuteczne;</li> <li>• pozostawania we współpracy z infektologiem.</li> </ul> <p><b>Chorzy z utajonym zakażeniem gruźlicą</b></p> <p>Badanie przesiewowe w kierunku utajonego zakażenia gruźlicą (LTBI, ang. <i>latent tuberculosis infection</i>) jest obowiązkowe u chorych, którzy są kandydatami do terapii lekami biologicznymi ze względu na zwiększone ryzyko reaktywacji LTBI, szczególnie w przypadku stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że podczas leczenia biologicznego (nawet wtedy kiedy LTBI było prawidłowo leczone), ciągle istnieje ryzyko wystąpienia aktywnej gruźlicy, dlatego zalecane jest przeprowadzanie ponownego, corocznego badania pod kątem LTBI.</p> <p>W przypadku potwierdzenia LTBI terapię biologiczną można rozpocząć, jeśli jednocześnie zostanie przepisana profilaktyczna terapia antybiotykami. Zasadniczo przyjmowanie profilaktycznych antybiotyków (izoniazyd w dawce 300 mg/dobę) rozpoczyna się na 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia biologicznego i kontynuuje przez 6 miesięcy.</p> <p><b>Chorzy z przebytymi nowotworami</b></p> <p>Chorzy, u których w wywiadzie stwierdzono obecność nowotworu wymagają szczególnej ostrożności przy stosowaniu leków immunosupresyjnych.</p> <p>Wytyczne europejskie zalecają unikanie terapii biologicznej u chorych z obecną lub niedawną złośliwą chorobą nowotworową (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem), chyba że został on zdiagnozowany i wyleczony ponad 5 lat wcześniej, a prawdopodobieństwo wyleczenia jest wysokie.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL <sup>16</sup>	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>U chorych z niedawno przebyłym nowotworem złośliwym (tj. w czasie ostatnich 5 lat) zalecane jest stosowanie terapii miejscowej, fototerapii i/lub acytretyny. W przypadkach, gdy takie leczenie okazuje się nieskuteczne, można rozważyć podawanie MTX.</p> <p>Cyklosporyna jest ogólnie przeciwwskazana, a fototerapia nie jest wskazana u chorych z nowotworami złośliwymi skóry, w tym czerniakiem. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię, acytretynę lub MTX zalecane jest przedyskutowanie decyzji o rozpoczęciu leczenia biologicznego lub terapii apremilastem (z indywidualnym podejściem do każdego przypadku) ze specjalistami z dziedziny onkologii i podjęcie świadomej decyzji. Elementy, które należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu wspólnej decyzji, to rodzaj i stopień zaawansowania raka, ryzyko nawrotu choroby i nasilenie łuszczycy charakteryzujące poszczególnych chorych. W niektórych nowotworach ze stosunkowo dobrym rokowaniem, gdzie zaostrzeń łuszczycy nie można kontrolować innymi terapiami, można rozważyć ostrożne zastosowanie terapii immunosupresyjnej.</p> <p>Stosowanie leków biologicznych podczas leczenia raka inwazyjnego jest przeciwwskazane.</p> <p><b>Chorzy poddawani zabiegom chirurgicznym</b></p> <p>W przypadku poważnej operacji ryzyko zakażenia należy zrównoważyć z ryzykiem wystąpienia zaostrzenia łuszczycy w zależności od rodzaju operacji, charakterystyki chorego i wyniku konsultacji przebytej z chirurgiem.</p> <p>Stosowanie INF, ADA i UST należy przerwać co najmniej na odpowiednio 2, 4 i 6 tygodni przed poważnym zabiegiem chirurgicznym. Z uwagi na fakt iż nie zaobserwowano występowania zakażeń pooperacyjnych, ani też opóźnionego gojenia się ran, ich przyjmowanie można rozpocząć ponownie. U chorych z łuszczycą, którzy wymagają drobnych zabiegów chirurgicznych, w tym zabiegów dentystycznych i w obrębie skóry, można kontynuować przyjmowanie terapii lekami biologicznymi.</p>		

**Wytyczne BAD 2017:**

Siła rekomendacji:

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

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

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

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

**Wytyczne EDF/EADV/IPC 2015 i 2017:**

Siła rekomendacji:

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



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

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

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

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

#### **Wytyczne AAD-NPF:**

##### Siła rekomendacji:

A – zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach dotyczących chorych;

B – zalecenie oparte na niespójnych lub o ograniczonej jakości dowodach dotyczących chorych;

C – zalecenie oparte na kompromisie, opinii, opisie przypadków lub dowodach dotyczących choroby.

##### Poziom dowodów:

I – dobrej jakości dowody dotyczące chorych (tj. dowody oceniające istotne dla chorych wyniki: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia);

II – ograniczona jakość dowodów dotycząca chorych;

III – inne dowody, w tym wytyczne oparte na konsensusie, opinii, opisy przypadków lub dowody dotyczące choroby (tj. pośrednie pomiary dowodów, fizjologiczne lub surogatowe punkty końcowe, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać uzyskaną poprawę wyników chorych).

#### **FSD 2019:**

Ocena A w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o wysokiej jakości: kilka badań o wysokiej jakości spójnych wynikach lub w szczególnych przypadkach jedno wielośrodkowe badanie o wysokiej jakości przeprowadzone na dużej populacji chorych

Ocena B w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o umiarkowanej jakości: jedno badanie o wysokiej jakości lub kilka badań z pewnymi ograniczeniami

Ocena C w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o niskiej jakości: jedno lub więcej badań z poważnymi ograniczeniami

Ocena D w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o bardzo niskiej jakości: opinia eksperta lub brak bezpośrednich dowodów z badań lub jedno lub więcej badań z bardzo poważnymi ograniczeniami

### 3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>19</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Odnaleziono 14 rekomendacji wydanych przez Prezesa AOTMiT:

- ⊕ w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Negatywna rekomendacja jest uzasadniona brakiem możliwości jednoznacznej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora i innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;
- ⊕ w opinii z 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” Rada Przejrzystości uznała za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego, za wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10, a także zmiany zapisu dotyczącej przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi;
- ⊕ w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęciem refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Rekomendacja jest jednak uwarunkowana – konieczne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej;
- ⊕ w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumaran dimetylu) w całym zakresie wskazań, uzasadniając iż wnioskowanie o słuźności finansowania jest utrudnione z uwagi na istnienie znacznych ograniczeń oraz brak jednolitego podejścia w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie;

<sup>19</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

- ⊕ w rekomendacji z 2017 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęcie iksekizumabu (Taltz®) refundacją, podkreślając jednak konieczność wprowadzenia zmian odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli osiągnąć efektywność kosztową terapii;
- ⊕ w rekomendacji z 2016 r. Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem;
- ⊕ w rekomendacji z 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją Remsima® (infliksymab) uzasadniając, że proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu;
- ⊕ prezes AOTMiT w dokumencie z 2015 roku nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Stelara® dla chorych na łuszczycę ciężką w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu";
- ⊕ produkt leczniczego Humira® (adalimumab) nie jest rekomendowany przez Prezesa AOTMiT z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab. Lek uzyskał jednak pozytywną rekomendację wydaną przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku, rekomendacja dotyczyła objęcia refundacją chorych na łuszczycę ciężką w programie lekowym "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)";
- ⊕ w rekomendacji z dnia 28.01.2013 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)";
- ⊕ w rekomendacji z 2011 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego;
- ⊕ w rekomendacji z 2009 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu

---

produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegółowy opis rekomendacji i opinii AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Cimzia® (certolizumab pegol)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p>Negatywna opinia Prezesa związana jest faktem, braku możliwości jednoznacznej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora oraz pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.</p>
Zasadność wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”	Opinia Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Pozytywna/pozytywna warunkowa	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, z wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10 oraz zmianą zapisu dot. przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zmiana dotycząca obniżenia wymaganej wartości PASI (&gt;7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu powoduje obniżenie progu ponownej kwalifikacji do programu lekowego. Zdaniem</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii może to wpłynąć w niewielkim stopniu na zwiększenie docelowej populacji (od 10% do 15%). Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu będzie wiązało się ze wzrostem populacji docelowej o około 12,5% (tj. 35 chorych w pierwszym i 42 chorych w drugim roku refundacji), natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 1,2 mln. PLN w pierwszym i 1,4 mln. PLN w drugim roku refundacji. Należy zauważyć, że dostępne rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do tego zagadnienia, podobnie jak zapisy ChPL dla leków stosowanych w programie. Nie odnaleziono również dowodów klinicznych wskazujących na zasadność obniżenia PASI poniżej 10.</p> <p>Zapis dotyczący przerwania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wprowadza możliwość przerwania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wcześniej niż po upływie określonego czasu, a więc wcześniej niż w obecnej wersji programu. Jednocześnie zapis „...udział pacjenta w programie należy przerwać...” jest niespójny z nowo dodanym punktem C.3.4, który wprowadza możliwość zmiany terapii w przypadku stwierdzenia nieskuteczności dotychczasowego leczenia. W związku z tym proponuje się wprowadzenie dodatkowego warunku: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.</p>
Tremfya® (guselkumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Pozytywna warunkowa	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęciem refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, jednak pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej guselkumabu w porównaniu z adalimumabem.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej w porównaniu z wybranymi komparatorami. W związku z faktem, że jedynie dla porównania guselkumabu z adalimumabem jest możliwość wiarygodnej oceny skuteczności, instrument dzielenia ryzyka, należy zmodyfikować w taki sposób, aby wnioskowana technologia wykazywała efektywność kosztową dla porównania z adalimumabem.</p>
Skilarence® (fumaran dimetylu)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumaran dimetylu) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz przeznaczeń.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne refundacyjne uważa, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii jest niezasadne. Zdaniem Prezesa Agencji zadecydowanie o słuszności finansowania wnioskowanej technologii jest utrudnione z uwagi na liczne ograniczenia, a także brak jednolitego podejścia w przedstawionych przez wnioskodawcę analizach: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.</p>
Taltz® (iksekizumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej</p>

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



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2016			<p>(sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ( ICD-10 L40.0)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W zakresie wnioskowanego wskazania (leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksymab. Jednocześnie w zakresie porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem.</p> <p>Dodatkowo istnieją ograniczenia związane z analizą kliniczną zaproponowanego programu lekowego. Leczenie mogłoby trwać 96 tygodni oraz zostać powtórzone w przypadku nawrotu choroby. Badania wykonano jednak dla okresu 52 tygodni oraz nie poruszono w analizach ponownej kwalifikacji chorych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem).</p>
Humira® (adalimumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy oraz z ciężkimi zaburzeniami rogowacenia skóry.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.- strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wpływ na wnioskowanie ma brak spójności przedłożonych analiz względem wskazania przedstawionego we wniosku. Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu, jednak przedstawione dowody naukowe nie wskazują na skuteczność terapii w tej konkretnej populacji.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia adalimumabem może być droższa od komparatorów.
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2013	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą ciężką.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu oraz zasad ich monitorowania.</p>
Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną i ciężką.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN<sup>20</sup>: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z</p>

<sup>20</sup> EAN (ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy)

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Infliksymab jest substancją czynną o ugruntowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak w ocenie Prezesa proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p>Z uwagi na fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, nieracjonalna jest zmiana mechanizmu finansowania z tańszego na droższy.</p>
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, ampułkostrzykawka w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0 – Ustekinumab.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem infliksymabu w krótkim horyzoncie czasowym. Przedstawione dowody naukowe dotyczące długiego okresu terapii (badania jednoramienne w małych populacjach) nie pozwalają na ocenę siły interwencji względem infliksymabu. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2012	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD10: L40.0)". Ustekinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, potwierdzoną wieloma badaniami klinicznymi, a także o dobrym profilu bezpieczeństwa. Udostępnienie wnioskowanej technologii lekowej może przynieść wymierną korzyść grupie chorych z nasiloną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej przy niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.</p>
Enbrel® (etanercept)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2013	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, odpornej na leczenie standardowe.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Udowodniono skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa w przypadku ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe. Spośród terapii biologicznych z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu i ustekinumabu tylko produkt leczniczy Enbrel®</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				(etanercept) posiada wskazanie do stosowania w populacji dzieci od 6 do 18 r.ż. z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia systemowego.
<p>Leczenie Łuszczycy lekami biologicznymi. <b>Enbrel®</b> (etenercept), <b>Humira®</b> (adalimumab), <b>Remicade®</b> (infliksimab), <b>Stelara®</b> (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2011</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub naświetlania fotochemioterapią.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej.</p>
<p><b>Enbrel®</b> (etenercept), <b>Humira®</b> (adalimumab), <b>Remicade®</b> (infliksimab), <b>Stelara®</b> (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2009</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na ciężką postać łuszczycy, niereagujący na leczenie systemowe lub nietolerujący takiego leczenia.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego”, określając warunki jego realizacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>kwalfikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia;</li> <li>kwalfikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne;</li> <li>zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</li> <li>objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.</li> </ol> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji chorych leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny chorych, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

## 4. Interwencja – ryzankizumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący ryzankizumabu na podstawie *ChPL Skyrizi®* [*ChPL Skyrizi®*].

Produkt leczniczy Skyrizi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26 kwietnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Skyrizi® dostępny jest w postaci roztworu (bezbarwny do lekko żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego) do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce w dawce 75 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Skyrizi®**

<b>Kod ATC<sup>21</sup></b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny. Kod ATC: L04AC18
<b>Działanie leku</b>	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną, która bierze udział w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Skyrizi® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka to 150 mg (dwa wstrzyknięcia po 75 mg) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź po 16. tyg. leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może pojawić się poprawa gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p><u>Pominięcie dawki:</u></p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.</p> <p><u>Specjalne populacje chorych:</u></p> <p><i>Chorzy w podeszłym wieku (≥65. r.ż.)</i></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p> <p>Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania leku u osób ≥65. r.ż.</p>

<sup>21</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p><b>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</b></p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego Skyrizi®. Nie wydaje się, aby te warunki miały jakkolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie ma konieczności dostosowania dawki.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Dotychczas bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Skyrizi® u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat nie zostały ustalone. Dane na ten temat nie są dostępne.</p> <p>U dzieci w wieku poniżej 6. r.ż. stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.</p> <p><b>Chorzy z nadwagą</b></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p> <p><b>Przedawkowanie produktu leczniczego Skyrizi®</b></p> <p>W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.</p> <p><b>Sposób podania:</b></p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® podawany jest w postaci podskórnych wstrzykiwań. Wstrzyknięcia każdej dawki muszą być wykonane w różnych częściach ciała (udo lub podbrzusze) i nie w okolicach, w których skóra jest delikatna, bolesna, posiniaczona, zarumieniona, stwardniała lub dotknięta łuszczycą. Podanie produktu leczniczego w górną, zewnętrzną okolice ramienia może być wykonane jedynie przez personel medyczny lub opiekuna chorego.</p> <p>Chorzy mogą samodzielnie wykonywać zastrzyki po przebytych odpowiednim szkoleniu. Należy poinformować chorego, iż w celu podania całej dawki leku (150 mg) konieczne jest wykonanie 2 zastrzyków. Należy także zachęcić chorego aby przed przyjęciem dawki zapoznał się z treścią ulotki zamieszczonej w opakowaniu leku na temat „instrukcji użycia”.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I 40.0)”</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Produkt leczniczy Skyrizi® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie i rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p><b>Przeciwwskazania do stosowania:</b></p> <p>Produktu leczniczego Skyrizi® nie należy stosować w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nadwrażliwości na którąkolwiek z substancji aktywnych lub pomocniczych produktu leczniczego;</li> <li>⊗ istotnych klinicznie czynnych zakażeń (np. czynna gruźlica).</li> </ul> <p><b>Identyfikowalność:</b></p> <p>W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy zanotować nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Zakażenia:</b></p> <p>Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.</p> <p>U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającym zakażeniem w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia, ryzankizumab należy stosować ostrożnie. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u chorych z jakimkolwiek klinicznie istotnym czynnikiem zakażeniem, do czasu ustąpienia zakażenia lub podjęcia odpowiedniego leczenia.</p> <p>Chorzy leczeni ryzankizumabem powinni zostać poinstruowani, aby zasięgnąć porady lekarza, jeśli wystąpią objawy klinicznie istotnej przewlekłej lub ostrej infekcji. Jeśli u chorego wystąpi takie zakażenie lub nie nastąpi reakcja na standardową terapię zakażenia, należy ściśle monitorować stan chorego i nie należy podawać ryzankizumabu do czasu ustąpienia zakażenia.</p>



	<p><b>Gruźlica</b></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem chorych należy poddać ocenie pod kątem zakażenia gruźlicą. Chorzy otrzymujący ryzankizumab powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem ryzankizumabu należy rozważyć leczenie przeciw gruźlicze u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia.</p> <p><b>Szczepienia:</b></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć zakończenie wszystkich odpowiednich szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Jeśli chory otrzymał żywe szczepienie (wirusowe lub bakteryjne), zaleca się odczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem. Chorzy leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.</p> <p><b>Nadwrażliwość:</b></p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</b></p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® zawiera 68,0 mg sorbitolu na dawkę 150 mg. Należy uwzględnić efekt addytywny jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i całkowite spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w diecie.</p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 150 mg, co pozwala na uznanie go za produkt „wolny od sodu”.</p> <p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji:</b></p> <p>Ryzankizumab nie powinien być metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub eliminację nerkową. Nie oczekuje się interakcji między ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących i nie ma konieczności dostosowania dawki.</p> <p><b>Jednoczesne leczenie immunosupresyjne lub fototerapia</b></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność ryzankizumabu w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią, nie zostały ocenione.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 21. tygodni po jego zakończeniu.</p> <p>Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, jednak w celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Zgłaszanie podejrzewanych zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest istotnym aspektem monitorowania stosowanej technologii. Pozwala ono na ciągle monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p><b>Podsumowanie profile bezpieczeństwa:</b></p> <p>Bardzo często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06), które wystąpiły u 13% chorych. Często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje grzybicze (ICD-10: B35.9), ból głowy (ICD-10: R51), świąd (ICD-10: L29), zmęczenie (ICD-10: R53), reakcje w miejscu podania (ICD-10: T80). Niezbyt często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie mieszków włosowych (ICD-10: L73.9).</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Skyrizi® nie jest obecnie finansowany w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Skyrizi® oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.) [Obwieszczenie MZ]

## 4.1. Rekomendacje zagraniczne

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ryzankizumabu wydanych przez:

- ⊕ NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii;
- ⊕ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) – Szkockie Konsorcjum ds Leków;
- ⊕ NHS (ang. *National Health Service*) – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii;
- ⊕ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych;
- ⊕ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych;
- ⊕ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ryzankizumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Ryzankizumab	NICE	2019
	CADTH	2019

Rekomendacje finansowe wydane przez NICE i CADTH w 2019 roku są pozytywne i definiują warunki, w jakich analizowana technologia powinna być finansowana.

W obydwu dokumentach wskazano, że ryzankizumab charakteryzuje się wyższą skutecznością od ustekinumabu oraz adalimumabu (wyniki porównania bezpośredniego) oraz jest bardziej skuteczny od takich leków biologicznych jak etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliksymab oraz sekukinumab (wyniki porównania pośredniego). Wskazano ponadto, że porównywalnie korzystne efekty zdrowotne osiągnęto dla ryzankizumabu w porównaniu z guselkumabem, iksekizumabem i brodalumabem. W zakresie finansowania ryzankizumabu ze środków publicznych w obydwu dokumentach wskazano, że w przypadku

---

rozważania zastosowania u chorych RIS, GUS, IKS czy SEK, powinno się dokonać wyboru najtańszej opcji terapeutycznej uwzględniając zarówno koszty podania leku, jego dawkowanie oraz cenę za dawkę, jak również umowy podziału ryzyka zawarte z podmiotem odpowiedzialnym.

Charakterystykę rekomendacji zagranicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ryzankizumab	NICE 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą, po spełnieniu określonych kryteriów.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka postać choroby, definiowana jako uzyskanie wyniku PASI <math>\geq 10</math> i DLQI <math>&gt; 10</math> oraz;</li> <li>brak odpowiedzi na inne leczenie ogólnoustrojowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię lub obecność przeciwwskazań lub nietolerancji na powyższe terapie oraz;</li> <li>podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Wyniki uzyskane z badań klinicznych wskazują, iż ryzankizumab wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z ustekinumabem i adalimumabem. Wyniki z porównań pośrednich sugerują, że podczas terapii ryzankizumabem można spodziewać się wystąpienia podobnych korzyści zdrowotnych jak podczas leczenia guselkumabem i obserwuje się lepszą odpowiedź PASI w porównaniu z wieloma innymi lekami biologicznymi.</p> <p>Całkowite koszty związane ze stosowaniem ryzankizumabu są podobne lub niższe niż koszty związane z terapią guselkumabem.</p> <p>W rekomendacji zalecono także, aby przerwać terapię ryzankizumabem, jeżeli po 16 tygodniach leczenia nie zaobserwowano adekwatnej odpowiedzi na leczenie (prawidłowa odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie 75% redukcji wyniku PASI 75 względem początku terapii lub 50% redukcja wyniku PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyniku DLQI względem początku terapii).</p> <p>Jeśli chorzy i ich lekarze prowadzący rozważają terapię ryzankizumabem za najbardziej odpowiednią spośród dostępnych opcji terapeutycznych, do których można zaliczyć guselkumab, sekukinumab i iksekizumab, powinni wybrać najtańszą terapię (biorąc pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe).</p>
	CADTH 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do zastosowania terapii systemowej lub fototerapii,	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>finansowanie ryzankizumabu odbędzie się na podobnych zasadach jak innych refundowanych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;</li> <li>leczenie należy przerwać, jeśli odpowiedź na ryzankizumab nie została wykazana przez 16 tygodni terapii;</li> </ul>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			spełniający określone kryteria.	<p>* koszt leczenia ryzankizumabem nie powinien przekraczać kosztów zastosowania najtańszej terapii obejmującej leki biologiczne refundowane w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Wyniki przedstawionych badań wskazują na statystycznie i klinicznie istotną przewagę ryzankizumabu nad placebo, ustekinumabem i adalimumabem w czasie 16 tyg. leczenia względem oceny wyniku PASI 90 oraz jakości życia chorych. Skuteczność terapii ryzankizumabem utrzymywała się aż do 52. tygodnia. Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność ryzankizumabu i iksekizumabu, brodalumabu, guselkumabu oraz przewagę względem placebo, apremilastu, etanerceptu adalimumabu, ustekinumabu, infliksymabu oraz sekukinumabu w czasie 10-16 tyg. leczenia w odniesieniu do oceny wyniku PASI 75 i PASI 90. Biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą skuteczności ryzankizumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, które mogą być refundowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz ograniczenia modelu analizy kosztów-użyteczności, nie ma wystarczających dowodów uzasadniających ponoszenie wyższych kosztów w stosunku do innych najmniej kosztownych terapii refundowanych w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>

## 5. Komparatory

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

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

Obecnie w ramach Programu lekowego *leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*, stanowiącego praktykę kliniczną leczenia łuszczycy w Polsce finansowane są następujące leki biologiczne:

- ⊕ infliksymab (umiarkowana lub ciężka postać choroby);
- ⊕ adalimumab (ciężka postać choroby);
- ⊕ etanercept (ciężka postać choroby);
- ⊕ ustekinumab (ciężka postać choroby);
- ⊕ sekukinumab (ciężka postać choroby);
- ⊕ iksekizumab (ciężka postać choroby).

Ryzankizumab, jako kolejny lek biologiczny, mógłby stanowić dla nich alternatywę i, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostać wpisany do wspomnianego programu lekowego. Ze względu na fakt, iż populację wnioskowaną stanowią chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim, potencjalnymi komparatorami dla RIS są wszystkie wymienione powyżej leki biologiczne jako również stosowane w tej grupie chorych.

---

## 5.1. Opis komparatorów

Komparatorami dla ryzankizumabu w analizowanym wskazaniu są leki biologiczne stosowane aktualnie w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej, tj. ADA, INF, ETA i UST oraz SEK i IKS.

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla produktu leczniczego Skyrizi® (RIS, ryzankizumab) w analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 5.

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

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



Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			⊕ zapalenie błony naczyniowej oka.		
<b>Inflixymab</b> [ChPL <i>Remsima</i> ®] Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB02	Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. Data dopuszczenia do obrotu: 10 września 2013 r.	Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa. Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa.	<p><b>Łuszczycza</b></p> <p>Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ RZS;</li> <li>⊕ choroba Crohna u dorosłych;</li> <li>⊕ choroba Crohna u dzieci;</li> <li>⊕ wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>⊕ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);</li> <li>⊕ ŁZS.</li> </ul>	<p>Łuszczycza – 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek inflixymabu.</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni.</p>	Inflixymab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> .
<b>Ustekinumab</b> [ChPL <i>Stelara</i> ®] Inhibitor interleukin IL-12 i IL-23. Kod ATC: L04AC05	Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV. Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r.	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ 1 znajdującym się na	<p><b>Łuszczycza plackowata</b></p> <p>Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MET)</p>	<p>Łuszczycza plackowata – zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Stelara® jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi</p>	Ustekinumab refundowany jest w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> .

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>powierzchni komórek układu odpornościowego. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p>	<p>lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ łuszczycy plackowata u dzieci i młodzieży;</li> <li>⊗ łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>⊗ choroba Crohna.</li> </ul>	<p>klinicznej do 28. tygodnia terapii.</p> <p><b>Chorzy z masą ciała &gt;100 kg</b></p> <p>Dla chorych z masą ciała &gt;100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych chorych, produkt leczniczy podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa.</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U chorych z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p>	
<p><b>Etanercept</b> [ChPL Enbrel®] Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited. Data dopuszczenia</p>	<p>Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i</p>	<p><b>Łuszczycy zwyczajna (plackowata)</b></p> <p>Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub</p>	<p>Zaleca się dawkę 25 mg produktu leczniczego Enbrel® dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem leczniczym Enbrel® należy</p>	<p>Etanercept finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy</i></p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB01</p>	<p>do obrotu: 3 luty 2000 r.</p>	<p>limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów.</p>	<p>mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ RZS;</li> <li>⊗ MIZS;</li> <li>⊗ osiowa spondyloartropatia</li> <li>⊗ ŁZS;</li> <li>⊗ łuszczycy zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży.</li> </ul>	<p>kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych chorych należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem leczniczym Enbrel®, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Dawkowanie w programie lekowym: dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.</p>	<p>plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p><b>Iksekizumab</b> [ChPL Taltz®] Inhibitor aktywności IL-17A. Kod ATC: L04AC13</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V. Data dopuszczenia do obrotu: 25 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (&lt;3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.</p>	<p>Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <p>⊕ ŁZS.</p>	<p>Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0., następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2., 4., 6., 8., 10. i 12., a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. W przypadku chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.</p> <p><b>Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat):</b></p> <p>nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥75 lat jest ograniczona.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:</b></p> <p>nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz® w tej</p>	<p>Iksekizumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>grupie chorych. Nie można określić zalecanej dawki.</p> <p><b>Dzieci i młodzież:</b> nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz® u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie produktu leczniczego Taltz® u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.</p> <p>Sposób podawania: podanie podskórne.</p> <p>Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu leczniczego w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz® po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę nad chorymi. Obszerna instrukcja podawania produktu leczniczego znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.</p>	
<p><b>Sekukinumab</b> [ChPL Cosentyx®] Inhibitor aktywności IL-17A. Kod ATC: L04AC10</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited. Data dopuszczenia do obrotu: 14 stycznia 2015 r.</p>	<p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.</p>	<p>Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ŁZS;</li> <li>⊕ ZZSK.</li> </ul>	<p>Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym, jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazują żadnej odpowiedzi na leczenie po okresie do 16 tygodni terapii. Niektórzy chorzy z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni.</p>	<p>Sekukinumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p>

## 6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w jak najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych, jaką jest łuszczycy plackowata, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [Wytyczne AOTMiT]*, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

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



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

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

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

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ryzankizumabu względem wybranych komparatorów.

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

- ⊕ **populacja:**
  - ⊗ dorośli;
  - ⊗ łuszczycy o nasileniu ciężkim;
  - ⊗ chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA);
  - ⊗ lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod;
  - ⊗ lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie
  - ⊗ lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;
- ⊕ **interwencja:** ryzankizumab (dawki zgodne z zapisami ChPL Skyrizi®);

- ⊕ **komparatory:**
  - ⊕ leki biologiczne finansowane w Polsce w ramach *Programów lekowych leczenia łuszczycy plackowatej*;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: jakość życia, odpowiedź na leczenie, aktywność choroby, profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:**
  - ⊕ opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
  - ⊕ badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
  - ⊕ badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
  - ⊕ badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla ryzankizumabu stosowanego w populacji docelowej zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Skyrizi® istnieją 2 opublikowane w postaci pełnego tekstu badania randomizowane, w których przedstawione zostały wyniki bezpośredniego porównania analizowanej interwencji względem ustekinumabu oraz placebo (badania *UltIMMa-1* oraz *UltIMMa-2*). Prawdopodobnie nie istnieją inne opublikowane badania zawierające wyniki porównań bezpośrednich dla RIS względem pozostałych komparatorów.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>22</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza

---

<sup>22</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

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

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności ryzankizumabu względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie opracowany *de novo* model ekonomiczny. W modelu tym zawarte zostaną dane kosztowe oraz komparatory właściwe dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów

analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Skyrizi® (ryzankizumab) nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której wskazany produkt leczniczy będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

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

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

## 9. Załączniki

---

## 9.1. Projekt Programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>A. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, 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 Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci w wieku: 18 lat i powyżej</li> <li>2) pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej</li> </ol>	<p><b>A. Dawkowanie:</b></p> <p>1. Dorośli:</p> <p>Risankizumab: Zalecana dawka wynosi 150 mg (dwie iniekcje po 75 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0 i tygodniu 4, a następnie co 12 tygodni.</p>	<p><b>A. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2. badanie ogólne moczu;</li> <li>3. odczyn Biernackiego OB,</li> <li>4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT;</li> <li>5. aminotransferaza alaninowa AIAT;</li> <li>6. kreatynina i mocznik w surowicy;</li> <li>7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>9. EKG z opisem;</li> <li>10. obecność antygeny HBS;</li> <li>11. przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową);</li> <li>12. przeciwciała anty-HIV;</li> <li>13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi;</li> <li>14. USG jamy brzusznej;</li> <li>15. ASO;</li> <li>16. przeciwciała ANA;</li> <li>17. VDRL;</li> <li>18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk sięgających (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna);</li> <li>19. wykluczenie ciąży;</li> </ol>

<p>–którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p> <p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>PASI większym niż 18 oraz</li> <li>DLQI większym niż 10, oraz</li> <li>BSA większym niż 10;</li> </ol> <p>4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach,</li> <li>leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,</li> <li>leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,</li> <li>leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach - lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,</li> </ol> <p>- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych</p>		<p>20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego);</p> <p>21. CRP.</p> <p><b>B. Monitorowanie leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Monitorowanie terapii risankizumabem - po 4 oraz 16 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologię krwi z rozmazem,</li> <li>OB</li> <li>CRP,</li> <li>aminotransferazę alaninową AlAT,</li> <li>aminotransferazę asparaginową AspAT,</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy,</li> <li>ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 tygodniu od podania pierwszej dawki risankizumabu do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź w 16 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,</li> <li>wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</li> </ol> </li> <li>co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;</li> <li>w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.</li> </ol> <p><b>C. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich</li> </ol>
--	--	--

<p>metod terapii ogólnej uniemożliwiającej ich kontynuowanie.</p> <p>3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni risankizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:</p> <p>1) 21 tygodni od podania ostatniej dawki risankizumabu</p> <p><b>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ciąża lub laktacja;</li> <li>2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku;</li> <li>3. istotna klinicznie czynna postać zakażeń (np. czynna gruźlica)</li> </ol> <p><b>C. Kryteria i warunki zmiany terapii:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;</li> <li>2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</li> <li>3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub</li> </ol> </li> </ol>		<p>przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
---	--	---



<p>2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub</p> <p>3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.</p> <p>4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18.</p> <p><b>D. Kryteria zakończenia udziału w programie:</b></p> <p>1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub</p> <p>2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy:</p> <p>a) PASI większy niż 18; b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI większy niż 10, lub</p> <p>3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak:</p> <p>a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia;</p>		
--	--	--

<p>g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.</p> <p><b>E. Określenie czasu leczenia w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) do 96 tygodni</li> </ol> </li> <li>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 96 tygodni - w przypadku terapii risankizumabem przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</li> </ol> </li> <li>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki risankizumabu</li> </ol> <p>Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> </li> <li>4. Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu</li> </ol>		
---	--	--

<p>niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.</p> <p><b>F. Kryteria ponownego włączenia do programu:</b></p> <p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo</li> <li>2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu.</li> </ol> <p>Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>		
---	--	--

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

**Tabela 6.**  
 **Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.1

---

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji.....	28
Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	85
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Skyrizi® .....	95
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	100
Tabela 5. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> .....	104
Tabela 6. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	124

---

## 11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>ChPL Cosentyx®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>Bhosole 2006</b>	Bhosole M. J., Kulkarni A., Feldman S. R. i in., <i>Quality of life in patients with psoriasis</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:35
<b>Bożek 2016</b>	Bożek A., Reich A., <i>W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?</i> , Forum Derm 2016, 2: 1,6-11
<b>ChPL Curatoderm®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Curatoderm®, <a href="https://www.leki-informacje.pl/node/53096">https://www.leki-informacje.pl/node/53096</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Daviobet żel®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Daviobet żel®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Daivobet_zel.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Daivobet_zel.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Diprophos®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprophos®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Elidel®</b>	Dane dotyczące produktu Elidel®, <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Elidel/human_referral_000118.jsp">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Elidel/human_referral_000118.jsp</a> (data dostępu 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Enbrel®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Equoral®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Humira®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Ilumetri®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142199/anx_142199_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142199/anx_142199_pl.pdf</a> (data dostępu: 18.04.2019 r.)
<b>ChPL Metotrexat-Ebewe®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotrexat-Ebewe®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Neotigason®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®, <a href="http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Neotigason.pdf">http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Neotigason.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Otezla®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla®, <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Oxoralen®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxoralen®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxoralen.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxoralen.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Protopic®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Protopic®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006032911326/anx_11326_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006032911326/anx_11326_pl.pdf</a> (data dostępu 17.04.2019 r.)
<b>ChPL Remsima®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Skilarence®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skilarence®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf</a> (data dostępu 17.04.2019 r.)
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144462/anx_144462_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144462/anx_144462_pl.pdf</a> (data dostępu 13.05.2019 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf</a> (data dostępu 17.04.2019 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pl.pdf</a> (data dostępu: 19.04.2019 r.)
ChPL Tremfya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf</a> (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Zorac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zorac®, <a href="https://imeds.pl/zorac/g/a7b1:eed5/info/charakterystyka">https://imeds.pl/zorac/g/a7b1:eed5/info/charakterystyka</a> (data dostępu 17.04.2019 r.)
Higgins 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, <a href="http://handbook-5-1.cochrane.org/">http://handbook-5-1.cochrane.org/</a> (data dostępu: 22.03.2019 r.)
Kanikowska 2008	Kanikowska A., Michalak M., Pawlaczyk M., <i>Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej</i> , Nowiny Lekarskie 2008, 77,3: 195-203
Lee 2008	Lee E. B., Wu K. K., Lee M. P. i in., <i>Psoriasis Risk Factors and Triggers</i> , Cutis 2008, 102 (5S): 18-20
Martinez-Garcia 2014	Martínez – García E., Arias – Santiago S., Valenzuela – Salas I. i in., <i>Quality of life in persons living with psoriasis patients</i> , J Am Acad Dermatol 2014, 71 (2): 302-307
Menter 2008	Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R. i in., <i>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis</i> , J Am Acad Dermatol 2008, (58): 826-850
Miękoś-Zydek 2006	Miękoś – Zydek B., Ryglewska – Cho A., Lassota – Falczevska M. i in., <i>Jakość życia pacjentów z łuszczycą</i> , Post Dermatol Alergol 2006, XXIII, 6: 273-277
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób skóry dla województwa pomorskiego 2019, <a href="http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/06/mapa_potrzeb_zdrowotnych_choroby_skory_pomorskie.pdf">http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/06/mapa_potrzeb_zdrowotnych_choroby_skory_pomorskie.pdf</a> (data dostępu: 29.06.2019 r.)
Obwieszczenie MZ	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.</i>
Owczarczyk-Saczonek 2014	Owczarczyk – Saczonek A., Placek W., <i>Łuszczycy jako choroba autoimmunologiczna</i> , Przegł Dermatol 2014, 101: 278-287
Program lekowy	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.
Protokoły z posiedzeń ZK	<i>Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej z lat 2013-17</i>
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
<b>Sprawozdania NFZ</b>	Sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał z lat 2013-2018
<b>Szczerkowska-Dobosz 2011</b>	Szczerkowska – Dobosz A., Rębała K., <i>Genetyka łuszczycy – od badań serologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu</i> , Przegl Dermatol 2011, 98: 377-383
<b>Ustawa o refundacji</b>	<i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> , Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<b>Wielowieyska-Szybińska 2012</b>	Wielowieyska – Szybińska D., Wojas – Pelc A., <i>Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej</i> , Post Dermatol Alergol 2012, XXIX, 2: 123–127
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Zeng 2017</b>	Zeng J., Luo S., Huang Y. i in., <i>Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis</i> , Journal of Dermatology 2017, 1-10
<b>Wytyczne i rekomendacje</b>	
<b>AAD-NPF 2019</b>	Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., <i>Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics</i> , J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72
<b>AAD-NPF 2019a</b>	Elmets C.A., Leonardi C.L., Davis D.M.R. i in., <i>Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities</i> , J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1073-113
<b>AMA 2012</b>	American Medical Association, <i>AMA: Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis</i> , 2012 Arch Dermatol. 201,148 (1): 95-102
<b>BAD 2017a</b>	British Association of Dermatologists, <i>BAD Treatments for moderate to severe psoriasis</i> , 2017, 1-5
	British Association of Dermatologists, <i>British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis</i> , 2017
<b>BAD 2017b</b>	British Association of Dermatologists, <i>BAD Topical treatments for psoriasis</i> , 2017, 1-4
<b>CADTH 2019</b>	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Risankizumab (Skyrizi), <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583%20Skyrizi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2028%2C%202019_For%20posting.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583%20Skyrizi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2028%2C%202019_For%20posting.pdf</a> (data dostępu: 04.09.2019 r.)
<b>EAU 2017</b>	<i>European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC</i> , 2017
<b>EAU 2015</b>	<i>European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC</i> , <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354</a> (data dostępu: 11.04.2019 r.)
<b>FSD 2019</b>	Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i in., <i>French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults</i> , Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483
<b>Gisondi 2017</b>	Gisondi P., Altomare G., Ayala F. i in., <i>Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis</i> , JEADV 2017, 31: 774–790
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Psoriasis: assessment and management</i> , Clinical guideline 2012, aktualizacja 2017
<b>NICE 2019</b>	Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (ID1398), <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/resources/risankizumab-for-treating-">https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/resources/risankizumab-for-treating-</a>



Odwołanie	Opis bibliograficzny
	moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607267096773 (data dostępu: 04.09.2019 r.)
<b>PTD 2018 I</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej</i> , 2018
<b>PTD 2018 II</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna</i> , 2018
<b>Rekomendacje AOTMiT</b>	
<b>RP Cimzia® 2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 61/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
<b>RP Cosentyx® 2015</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2016, 1-12
<b>RP Enbrel® 2013</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)", 2013, 1-1
<b>RP Humira® 2013</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L40.0)”, 2013, 1-9
<b>RP Humira® 2015</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-17
<b>RP leczenie łuszczycy lekami biologicznymi 2011</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, 2011, 1-13
<b>RP Remsima® 2015</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, 2015, 1-18
<b>RP Skilarence® 2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 19/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie oceny leku Skilarence (fumarany dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, 2019, 1-19
<b>RP Stelara® 2012</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45

	mg, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”, 2012, 1-10
<b>RP Stelara® 2015</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-15
<b>RP Taltz® 2017</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
<b>RP Tremfya® 2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-17
<b>RP w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego 2009</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zakwalifikowania „Leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, 2009, 1-2
<b>ORP w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 212/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-6