



IGNORANTIA NOCET

Hyrimoz[®] (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Sandoz 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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4330.15.2019.DG.5. Dokonano zmian w opisie komparatorów w populacji C w celu zachowania zgodności komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej zgodnie z wymaganiami *Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r.* Zgodnie z prośbą przeprowadzono także aktualizację analiz względem nowego *Obwieszczenia MZ* obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz rekomendacji finansowych; ⊕ Opis wyboru komparatorów; ⊕ Opis aktualnej praktyki klinicznej; ⊕ Niezaspokojona potrzeba lecznicza; ⊕ Opis interwencji; ⊕ Opis kierunków analiz; ⊕ Opis efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis wytycznych klinicznych; ⊕ Opis problemu zdrowotnego.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis wytycznych klinicznych.

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 Sandoz Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Problem zdrowotny – łuszczycowe zapalenie stawów	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja	25
3.3. Etiologia i patogenezę	26
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	27
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	30
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	36
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	37
4.1. Wytyczne kliniczne	38
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	61
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	63
5. Interwencja – adalimumab	67
5.1. Rekomendacje finansowe	71
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	71
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	76
6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	80

6.1. Opis komparatorów	85
7. Efekty zdrowotne	96
8. Rodzaj i jakość dowodów	99
9. Kierunki analiz	100
9.1. Analiza kliniczna.....	100
9.2. Analiza ekonomiczna	108
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	109
10. Załączniki	110
10.1. Program lekowy leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.....	110
10.2. Skale i kwestionariusze stosowane w celu oceny chorych na ŁZS	119
10.2.1. Kryteria ACR.....	119
10.2.2. Kryteria PsARC.....	119
10.2.3. Kwestionariusz DLQI.....	120
10.2.4. Kwestionariusz FACIT-F	120
10.2.5. Kwestionariusz HAQ	121
10.2.6. Kwestionariusz SF-36	121
10.2.7. Skala PASI.....	122
10.2.8. Skala VAS.....	123
10.2.9. Wskaźnik BSA.....	123
10.2.10. Wskaźnik DAS	124

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	125
11. Spis tabel	126
13. Bibliografia.....	127

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ACR NPF	ang. <i>American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/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
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik określający aktywność ZZSK
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CASPAR	ang. <i>Classification criteria for psoriatic arthritis</i> – kryteria klasyfikacji ŁZS
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy
DAS-28	ang. <i>28-joint Disease Activity Score</i> – wskaźnik oceny aktywności choroby (ocena 28 stawów)
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena dot. oceny zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

Skrót	Rozwinięcie
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IL	interleukina
ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne LMPCh
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OCEBM	ang. <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> – zalecenia oksfordzkiej grypy roboczej
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – skala oceny stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
SIR	ang. <i>Italian Society of Rheumatology</i> – włoskie towarzystwo reumatologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne
TNF-α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu (postać alfa)

Skrót	Rozwinięcie
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali)
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Hyrimoz® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

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

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- ⊕ 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).

PROBLEM ZDROWOTNY

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby

(LMPCh), okazała się niewystarczająca. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Hyrimoz[®]. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej dla produktu leczniczego Hyrimoz[®] obejmuje kategorię A1 (*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*).

Należy zauważyć, iż zgodnie z treścią obowiązującego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.*, produkt leczniczy Hyrimoz[®] (adalimumab) jest już aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach *Programu lekowego (Załącznik B.35.)*, u chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki¹.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują m.in. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy.

W związku z powyższym w ramach wskazanej populacji docelowej dla produktu leczniczego Hyrimoz[®] można wyróżnić następujące grupy chorych:

- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczykowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – **populacja A**;
- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczykowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się

¹ Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) a u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów

niewystarczająca, **kwalfikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym – populacja B – w tej grupie chorych adalimumab (w tym produkt leczniczy Hyrimoz®) jest już refundowany w ramach Programu lekowego.** Nastąpi więc jedynie zmiana kategorii dostępności refundacyjnej;

- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalfikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego **Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wykazujący skuteczność terapii adalimumabem w ramach Programu lekowego i spełniający kryteria wyłączenia z Programu lekowego** z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach Programu lekowego uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w Programie lekowym przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego – **populacja C.**

Potencjalnie populacja docelowa może obejmować także chorych kwalfikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i wykazujących nieskuteczność terapii LMPCh stosowanymi w ramach Programu lekowego. Uznano jednak, iż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy nie powinna obejmować tej grupy chorych. Należy bowiem zauważyć, iż odnalezione dane wskazują, iż ADA jest najczęściej stosowanym lekiem w ramach Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. W związku z tym mało prawdopodobne jest, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) w ramach Wykazu A1, będzie on stosowany u chorych kwalfikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i wykazujących nieskuteczność terapii stosowanej w ramach Programu lekowego, gdyż większość rozpatrywanej populacji chorych będzie już przeleczona (nieskutecznie) ADA w przeszłości w ramach Programu lekowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W przebiegu choroby występują też skórne zmiany łuszczycowe które mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają one różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich) i przyjmują postać grudkową, uogólnioną bądź krostkową. W przebiegu ŁZS można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie zmęczenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej.

Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem. W przypadkach o ciężkim nasileniu, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu obserwuje się okresy zaostrzeń i częściowej remisji, przy stopniowo narastającym ograniczeniu ruchomości stawów. **Szacuje się, że u chorych na ŁZS ryzyko zgonu jest o około 60% wyższe niż w populacji ogólnej, a przewidywana długość życia jest 3-krotnie krótsza.**

ŁZS wywiera silny wpływ na wiele dziedzin życia chorych. Zmianom skórnym towarzyszy często ból i świąd. Bolesność dotyczy najczęściej zmian na dłoniach i stopach zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby. **Zmiany te oraz zajęcie stawów w przebiegu ŁZS prowadzą do upośledzenia prawidłowego funkcjonowania i możliwości wykonywania przez chorych codziennych czynności domowych i zawodowych.** Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych. Kłopotliwe dla chorych staje się uprawianie sportu, wypoczynek, kontakt fizyczny z innymi osobami. Część chorych z tych względów wystrzega się kontaktów społecznych.

ŁZS wpływa negatywnie na sytuację materialną chorych, może utrudniać przebieg kariery zawodowej, a część zawodów nie może być przez chorych wykonywana. ŁZS wpływa także nie tylko na samych chorych, lecz również na ich bezpośrednie otoczenie (np. rodzinę). Osoby cierpiące na choroby stawów często wymagają, poza opieką w szpitalu, również opieki nieformalnej zapewnianej przez członków rodzin bądź znajomych, co może powodować dodatkową utratę produktywności przez osoby bliskie.

Nie ma dokładnych danych dotyczących chorobowości lub zapadalności na ŁZS w Polsce. Przyjmując, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS w Polsce można szacować od około 39 tys. do około 200 tys. osób.

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Aktualnie w leczeniu chorych, u których rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów o łagodnym przebiegu, bez niekorzystnych czynników rokowniczych w pierwszej kolejności stosowane są leki działające głównie na objawy zapalenia tj.: **NLPZ** (niesteroidowe leki przeciwzapalne) tj. ibuprofen, diklofenak, naproksen. Dodatkowo jako leczenie uzupełniające mogą stosowane być GKS (glikokortykosteroidy) m.in. metylopredyzolon, prednizon, triamcynolon, podawane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych.

W przypadku braku odpowiedzi na terapię NLPZ±GKS, u chorych na ŁZS stosowane są **klasyczne, syntetyczne LMPCh** (ksLMPCh). Jako leczenie z wyboru preferowany jest metotreksat (podawany w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, stosuje się leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę (należy jednak uwzględnić jej toksyczność). W niektórych przypadkach prawdopodobnie stosowane mogą być także leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), sole złota czy azatiopryna, ale ich wpływ na zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy. W przypadku nieskuteczności pierwszego leku z grupy ksLMPCh u chorych z obwodową postacią ŁZS podawany jest inny lek z tej grupy lub stosowana jest terapia skojarzoną tymi lekami.

U chorych z obwodową postacią ŁZS, u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności i spełniają oni kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego (Załącznik B.35.)* tj. chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowolającą

odpowiedzią na stosowane dotychczas leki², stosowane mogą być **biologiczne LMPCh** (bLMPCh) tj.:

- ⊕ **inhibitory TNF** (czynnik martwicy nowotworu) tj. adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol;
- ⊕ bLMPCh ukierunkowany na szlak interleukiny (IL) 17 tj. sekukinumab.

U chorych, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami Programu z powodu utrzymującej się niskiej aktywności choroby lub osiągnięcia maksymalnego dozwolonego czasu leczenia daną substancją czynną w ramach Programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego (tj. 18 miesięcy), stosowane jest **najlepsze leczenie wspomagające (ksLMPCh)**.

Chory, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami Programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do Programu, jest włączany do leczenia w ramach Programu bez kwalifikacji. Chory jest włączany do **ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby**.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Obecnie adalimumab w Polsce mogą otrzymać tylko chorzy na ŁZS spełniający kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego (Załącznik B.35.)*. U chorych na ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego*, stosowany jest inny ksLMPCh lub terapia skojarzona lekami z tej grupy. **Większość obecnie stosowanych klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu**

² Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) a u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów

destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia często powoduje wystąpienie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności. Nieoptymalna terapia u chorych na ŁZS wpływa także na wzrost kosztów pośrednich – kosztów zwolnień, wypadania z rynku pracy, kosztów prezenteizmu, ale także na wzrost kosztów społecznych ponoszonych przez rodziny chorych. **U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego Programu lekowego istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Niezaspokojona potrzeba leczenia w Polsce występuje także u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Prowadzenie leczenia biologicznego w ramach Programu lekowego wprowadza bowiem duże ograniczenia w dostępie chorych do tej formy terapii. Decyzja o zakwalifikowaniu chorego nie należy do lekarza prowadzącego, tylko do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego, który powoływany jest przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Ponadto kryteria włączenia do Programu lekowego są bardzo restrykcyjne. Składając wniosek o przyznanie leczenia biologicznego należy dokładnie udokumentować wcześniejszą terapię. Wymagany czas wcześniejszego leczenia oraz dawki stosowanych leków są sztywno określone (wymagane jest podanie dokładnej daty rozpoczęcia i zakończenia terapii). Stanowi to duży problem w przypadku chorych leczonych wcześniej w innych ośrodkach – brak możliwości wglądu w dokumentację leczenia. Często konieczne jest powtarzanie wcześniejszych terapii, co wiąże się także z niską satysfakcją chorych z otrzymanej pomocy lekarskiej.

Należy także zauważyć, iż kryteria wyłączenia z Programu obejmują m.in. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Ponadto zgodnie z zapisami Programu, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. **Przerywanie skutecznego leczenia jest istotnym problemem dla chorych na ŁZS.** W większości przypadków wiąże się z nawrotem choroby, większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami Programu **są obecnie leczeni nieoptymalnie** (mogą oni otrzymać jedynie najlepsze leczenie

wspomagające) a ponownie **lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby.**

Produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.*

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL. Lek Hyrimoz® zawiera substancję czynną adalimumab tj. rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Lek Hyrimoz® jest lekiem biopodobnym. Oznacza to, że lek Hyrimoz® jest bardzo podobny do innego leku biologicznego (zwanego także „lekiem referencyjnym”), który jest już dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej. Lekiem referencyjnym dla leku Hyrimoz® jest lek Humira®. Europejska Agencja Leków uznała, że zgodnie z wymogami Unii Europejskiej dotyczącymi leków biopodobnych lek Hyrimoz® jest porównywalny pod względem struktury, czystości i aktywności biologicznej do leku Humira® i jest w taki sam sposób dystrybuowany w organizmie.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

Biorąc pod uwagę zalecenia przedstawione w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na ŁZS oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, iż **komparatorami dla leku Hyrimoz® (adalimumab) są:**

- ⊕ w populacji A – ksLMPCh tj. **metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina**. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej;
- ⊕ w populacji B – leki finansowane obecnie w ramach Programu *lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów* (**adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab**);
- ⊕ w populacji C – zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie **najlepszego leczenia wspomagającego** (ksLMPCh).

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

EFEKTY ZDROWOTNE

Celem leczenia chorych na ŁZS jest:

- ⊕ uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji lub minimalnej aktywności choroby;
- ⊕ poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie chorym powrotu do pełnej aktywności życiowej;
- ⊕ ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ŁZS;
- ⊕ zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę cele leczenia chorych na ŁZS oraz zalecenia przedstawione w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu ŁZS*, opublikowanych przez Europejską Agencję Leków, uznano, iż w ramach *Analizy klinicznej* dla adalimumabu stosowanego w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- ⊕ remisja choroby;
- ⊕ nawrót choroby;
- ⊕ aktywność choroby;

-
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych;
 - ⊕ ocena zapalenia palców;
 - ⊕ liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
 - ⊕ nasilenie zmian skórnych;
 - ⊕ nasilenie bólu;
 - ⊕ nasilenie zmęczenia;
 - ⊕ nasilenie stanu zapalnego;
 - ⊕ profil 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 między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

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 w populacji docelowej.

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

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem wybranych komparatorów w leczeniu w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Hyrimoz® (adalimumab) w populacji docelowej. 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 leku Hyrimoz[®] (adalimumab) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem w ramach *Wykazu A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach *Wykazu A1* leku Hyrimoz[®] w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Hyrimoz® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, 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* [Rozporządzenie MZ 2012] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

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

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

3. Problem zdrowotny – łuszczycowe zapalenie stawów

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Hyrimoz[®] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), okazała się niewystarczająca [ChPL Hyrimoz[®]].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz[®] (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Hyrimoz[®]. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej dla produktu leczniczego Hyrimoz[®] obejmuje kategorię A1 (*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*).

Należy zauważyć, iż zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.*, produkt leczniczy Hyrimoz[®] (adalimumab) jest już aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (Załącznik B.35.).

Do leczenia adalimumabem w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR (kryteria klasyfikacji ŁZS);
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby;
- c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki³.

Biorąc pod uwagę powyższą informację, **w ramach populacji docelowej dla leku Hyrimoz®** (czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca) **możemy więc wyróżnić 2 grupy chorych:**

- 1) dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, **niekwalifikujących się** obecnie do *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (np. chorzy z inną postacią ŁZS niż ciężka, chorzy po niepowodzeniu tylko 1 klasycznego LMPCh);
- 2) dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, **kwalifikujących się obecnie do *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* – w tej grupie chorych adalimumab (w tym produkt leczniczy Hyrimoz®) jest już finansowany ze środków publicznych. Nastąpi więc jedynie zmiana kategorii dostępności refundacyjnej.**

Należy jednak zauważyć, iż kryteria wyłączenia z Programu obejmują m.in. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci

³ Niezadowalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) a u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów

osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Czas leczenia daną substancją czynną w ramach Programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. Chory, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami Programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do Programu, jest włączany do leczenia w ramach Programu bez kwalifikacji. Chory jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.

Czas trwania terapii produktem leczniczym Hyrimoz® finansowanym w ramach *Wykazu A1* nie będzie ograniczony czasowo. Dlatego też uznano, iż w ramach populacji docelowej rozpatrywanej w pkt 2. (powyżej), powinna zostać wyszczególniona także grupa **dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczykowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia** w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem w ramach Programu lekowego i spełniających kryteria wyłączenia z tego Programu lekowego z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby* (tj. chorych u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną przy pierwszym podawaniu leku biologicznego w *Programie lekowym* wynosi 18 miesięcy) – czyli chorzy przerywający skuteczną terapię adalimumabem ze względu na ograniczenia systemowe określone zapisami programu lekowego.

Populacja docelowa obejmuje dorosłych chorych na ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Potencjalnie populacja docelowa może więc obejmować także chorych **kwalifikujących się do leczenia** w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i **wykazujących nieskuteczność terapii LMPCh stosowanymi w ramach Programu lekowego**. Uznano jednak, iż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy nie powinna obejmować tej grupy chorych. Należy bowiem zauważyć, iż odnalezione dane wskazują, iż ADA jest najczęściej stosowanym lekiem w ramach *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu*

agresywnym [AOTMiT 2019a]. W związku z tym mało prawdopodobne jest, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) w ramach *Wykazu A1*, będzie on stosowany u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* i wykazujących nieskuteczność terapii stosowanej w ramach *Programu lekowego*, **gdyż większość rozpatrywanej populacji chorych będzie już przeleczona (nieskutecznie) ADA w przeszłości w ramach Programu lekowego.**

Podsumowując, rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dla produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) obejmuje więc dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

W ramach wskazanej populacji docelowej można wyróżnić następujące grupy chorych:

- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – **populacja A**;
 - ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym** – **populacja B**;
 - ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, **wykazujących skuteczność terapii adalimumabem w ramach Programu lekowego i spełniających kryteria wyłączenia z Programu lekowego** z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez
-

okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego – **populacja C**.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (łuszczycowe zapalenie stawów) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [Tłustochowicz 2016].

Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) [Gottlieb 2008]. Często nie stwierdza się korelacji między nasileniem zmian zapalnych w stawach a rozległością zmian skórnych [Tłustochowicz 2016].

Choroba atakuje głównie dystalne stawy międzypaliczkowe, tj. stawy palców dłoni i stóp. Często spotyka się asymetryczne zajęcie małych i dużych stawów, w tym stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa. Zajęcie stawów może poprzedzić łuszczycyca paznokci lub skóry. W przebiegu choroby mogą występować zaostrzenia i remisje zarówno objawów skórnych, jak i stawowych. Remisje choroby są częstsze, szybsze i pełniejsze niż u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), jednak choroba może przejść w postać przewlekłą i doprowadzić do niepełnosprawności [MSD 1995].

Zgodnie z kryteriami Moll'a i Wright'a wyróżnia się 5 postaci ŁZS:

- ⊕ asymetryczna kilkustawowa – zapalenie stawów jest zwykle niesymetryczne (ok. 70% chorych);
- ⊕ wielostawowa przypominająca RZS (15–20% przypadków);
- ⊕ z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych, z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% chorych);
- ⊕ okaleczająca, o bardzo ciężkim przebiegu (ok. 5% chorych);

- ⊕ osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), ale typowe jest asymetryczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (ok. 5% chorych) [Tłustołowicz 2016].

Wszystkie wymienione powyżej odmiany mogą się na siebie nakładać, dlatego też w 1994 roku zaproponowano podział łuszczycy stawowej na trzy podstawowe postaci:

- ⊕ z asymetrycznym zajęciem pojedynczych stawów;
- ⊕ z symetrycznym zajęciem wielu stawów, w tym dystalnych międzypaliczkowych i stawów kręgosłupa, prowadzącym często do zmian zniekształcających;
- ⊕ postać o dominujących zmianach w kręgosłupie z możliwością zajęcia pojedynczych stawów mniejszych [Veale 1994].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) ŁZS określane jest następującymi kodami:

- ⊕ L40.5 – łuszczycyca stawowa;
- ⊕ M07.1 – okaleczające zapalenie stawów (L40.5+)
- ⊕ M07.2 – łuszczycowa spondyloartropatia (L40.5+)
- ⊕ M07.3 – inne łuszczycowe artropatie (L40.5+) [Obwieszczenie MZ, Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyna występowania ŁZS nie jest znana, stwierdza się natomiast komponent genetyczny w patogenezie choroby [REK 2010, Szczeklik 2018]. Ryzyko zachorowania na ŁZS u osoby, której obydwoje rodzice chorowali na ŁZS jest 50-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [REK 2010, Szczeklik 2018].

Choroba może zaczynać się samoistnie, powoli i charakteryzować się łagodnymi objawami, bądź może być indukowana czynnikami zewnętrznymi [Szczeklik 2018, Gottlieb 2008].

Wyróżnia się następujące czynniki zewnętrzne mogące mieć wpływ na wystąpienie ŁZS:

- ⊕ urazy (zjawisko Koebnera dotyczące związku pomiędzy wystąpieniem urazu a chorobą);

- ⊕ infekcje wirusowe i bakteryjne, głównie infekcje paciorkowcowe ze skłonnością do zajmowania stawów uprzednio narażonych na urazy (np. w przebiegu zakażenia wirusem HIV (ludzki wirus niedoboru odporności) dochodzi do wzrostu aktywności zmian łuszczykowych w obrębie skóry, jak również w obrębie stawów, co pozwala wnioskować o roli limfocytów pomocniczych T8) [Szczeklik 2018].

Istotną rolę w patogenezie zmian odgrywają cytokiny prozapalne w tym czynnik martwicy nowotworu postać alfa (TNF- α) [REK 2010]. Limfocyty T, szczególnie komórki CD4+, są najczęściej występującymi komórkami zapalnymi w skórze i stawach. Z kolei komórki CD8+ częściej zlokalizowane są na przyczepach ścięgniastych. Łuszczykowe zapalenie błony maziowej charakteryzuje się infiltracją komórek T ze wzrostem unaczynienia i redukcją liczby makrofagów w porównaniu z tkanką analizowaną w przypadku RZS. Populacja limfocytów w błonie maziowej, w przeciwieństwie do tych znajdujących się w skórze, nie prezentuje regulacji skórnej antygeny związanej z limfocytami, co sugeruje, że różne populacje limfocytów migrują do skóry i do tkanek błony maziowej [Gottlieb 2008].

Wskazuje się także na potencjalną rolę interleukiny (IL) 12/23 w patogenezie ŁZS. U chorych na ŁZS, w porównaniu z grupą kontrolną składającą się ze zdrowych ludzi, obserwuje się podwyższony poziom białka p40 [Gottlieb 2008].

Ponadto, w porównaniu ze zdrowymi ludźmi, poziom białka p40, naskórkowego czynnika wzrostu, interferonu- α , czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz białka 1- α hamującego makrofagi wykazują wysoką aktywność dyskryminującą. Z kolei u chorych z najcięższą postacią ŁZS (>4 vs <4 zajęte chorobowo stawy) obserwuje się podwyższone poziomy białka p40, jak również IL-2, IL-5, interferonu- α oraz białka hamującego makrofagi [Gottlieb 2008].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4%. ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 niższych kategoriach:

- ⊕ łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt;
- ⊕ zapalenie palców (*dactylitis*) obecnie lub dodatni wywiad w kierunku *dactylitis* potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt;
- ⊕ brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt;
- ⊕ typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naparstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,
- ⊕ zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt. [Tłustochowicz 2016].

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta:

- ⊕ kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- ⊕ kryteria dodatkowe:
 - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
 - obecność *dactylitis*;
 - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
 - nieobecność guzków reumatoidalnych;
 - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
 - nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
 - obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym [Helliwell 2005].

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne (przynajmniej dwa z wymienionych muszą być spełnione) [Szczeklik 2018].

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

- ⊕ badania laboratoryjne np. CRP (białko ostrej fazy), a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27;
- ⊕ badania obrazowe (zdjęcie rentgenowskie stawów rąk i/lub stóp, innych zajętych stawów, u chorych z zajęciem kręgosłupa: zdjęcie stawów krzyżowo-biodrowych (lub rezonans magnetyczny) i kręgosłupa, badania ultrasonograficzne);
- ⊕ badanie płynu stawowego [Tłustochowicz 2016, Szczeklik 2018].

O aktywności choroby świadczą przyspieszony OB (odczyn Biernackiego) oraz zwiększone stężenie CRP. Stanowią one jednocześnie niekorzystny czynnik rokowniczy [Szczeklik 2018]. Na podstawie analizy płynu stawowego stwierdza się jego zapalny charakter. Sporadycznie można zaobserwować u chorych kryształy moczanu sodu [Szczeklik 2018]

Z kolei w ramach badań obrazowych wykonuje się:

1. RTG (badanie rentgenowskie), w którym obserwuje się charakterystyczne zmiany:
 - a) jednostronne zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych;
 - b) asymetryczne syndesmofity, rzadziej brzeżne, częściej parasyndesmofity;
 - c) zajęcie odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa;
 - d) najczęściej zmiany w stawach międzypaliczkowych dalszych dłoni i stóp, takie jak nadżerki kostne, osteoliza, ogniska przebudowy kości w pobliżu zajętych stawów;
 - e) asymetria zajęcia stawów międzypaliczkowych dłoni i stóp oraz większych stawów, najczęściej kończyn dolnych;
 - f) brak osteopenii okołostawowej w zajętych chorobowo stawach;
 - g) skrócenie paliczków (palce teleskopowe);
 - h) ankyloza paliczków dystalnych dłoni i stóp;
2. rezonans magnetyczny – umożliwiający rozpoznanie wczesnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych (obrząk szpiku kostnego, nadżerki), zapalenie przyczepów ścięgniastych;
 - ⊕ USG (badanie ultrasonograficzne) metodą Dopplera mocy – pomocne w rozpoznaniu zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych [Szczeklik 2018].

Jako że łuszczycowe zapalenie stawów jest niejednorodną jednostką chorobową, w przebiegu której mogą rozwinąć się i współistnieć zarówno objawy stawowe, jak i pozastawowe (np. zapalenie palców, zapalenie przyczepów ścięgniastych), oceny aktywności choroby należy dokonywać ostrożnie, z uwzględnieniem różnych grup objawów. Właściwa ocena stopnia

aktywności choroby determinuje wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej, jak również umożliwia monitorowanie odpowiedzi na leczenie [Wong 2012].

Ocena aktywności choroby powinna zatem być przeprowadzana w odniesieniu m.in. do:

- 1) stawów obwodowych (odbywa się najczęściej na podstawie kryteriów ACR – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne);
- 2) łuszczycowych zmian skórnych i w obrębie paznokci (np. w skali PASI – skala oceny stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi);
- 3) stopnia nasilenia dolegliwości bólowych (np. na podstawie wizualnej skali analogowej VAS);
- 4) ogólnej aktywności choroby (np. ogólna ocena dokonywana przez chorego oraz przez lekarza na podstawie skali VAS);
- 5) jakości życia związanej ze stanem zdrowia (np. kwestionariusz HAQ-DI – kwestionariusz oceny stanu zdrowia (wskaźnik dotyczący niepełnosprawności));
- 6) zapalenia palców;
- 7) zapalenia przyczepów ścięgnistych;
- 8) stopnia nasilenia zmęczenia (np. skala FACIT-F – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena dot. oceny zmęczenia) [Wong 2012].

Skale i kwestionariusze stosowane u chorych na ŁZS w celu monitorowania przebiegu choroby oraz oceny skuteczności stosowanego leczenia przedstawiono szczegółowo w Załączniku 10.2.

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny ŁZS składa się wiele objawów. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych zmian i postaci choroby. Należy podkreślić, że często dochodzi do nakładania się kilku z nich:

- 1) zapalenie stawów obwodowych: dotyczące jednego lub większej liczby stawów: stwierdza się ból, obrzęk, ocieplenie oraz wyraźną poranną sztywność stawu. Może
-

przypominać RZS. Często w tej postaci występują destrukcyjne zmiany w kościach nadgarstków;

- 2) zmiany skórne i w obrębie paznokci: zmiany łuszczycowe mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich). Przyjmują postać grudkową, uogólnioną (erythrodermia łuszczycowa) bądź krostkową. Łuszczycowe zmiany w obrębie paznokci (objaw naporstka – zagłębienie w płycie paznokcia, oddzielanie się paznokcia, nadmierne rogowacenie) występują u 80% chorych na ŁZS. Łuszczycowe zmiany skórne u więcej niż 2/3 chorych występują przed zmianami w obrębie stawów, natomiast u pozostałych chorych najpierw pojawiają się zmiany w stawach;
- 3) postać osiowa (niesymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych): charakteryzuje się zapalnym bólem pleców oraz ograniczeniem ruchomości w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym kręgosłupa w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej;
- 4) zapalenie palców (*dactylitis*): proces zapalny obejmuje przeważnie wszystkie stawy i pochewki ścięgien palca, co prowadzi do zaczerwienienia i bólu całego palca (tzw. palec kielbaskowaty). Osteoliza paliczek prowadzi do ich skrócenia (tzw. palce teleskopowe). Możliwe są również inne deformacje, jak w RZS, tj. palce butonierkowate i palce w kształcie szyi łabędziej;
- 5) zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*): ból i obrzęk, tkliwość/bolesność w trakcie badania palpacyjnego lub ucisku w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej (często obejmuje ścięgno Achillesa) [Szczeklik 2018].

Na podstawie obecności takich czynników, jak zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców kielbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem stopnia nasilenia choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką, które opisano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Podtypy ŁZS w zależności od stopnia nasilenia choroby

Łagodna postać ŁZS	Umiarkowana postać ŁZS	Ciężka postać ŁZS
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zajęcie < 5 stawów obwodowych; ⊕ niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym; ⊕ brak upośledzenia sprawności; ⊕ minimalna wartość wskaźnika jakości życia; ⊕ dość dobra subiektywna ocena chorego; ⊕ powierzchnia chorobowo zmienionej skóry <5, PASI <5 lub brak objawów ze strony skóry; ⊕ łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności; ⊕ objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgniastych; ⊕ objawy <i>dactylitis</i> bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); ⊕ zmiany w badaniu radiologicznym; ⊕ nieadekwatna odpowiedź na leczenie; ⊕ umiarkowane pogorszenie sprawności; ⊕ zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI >4; ⊕ objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności; ⊕ objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); ⊕ nasilone zmiany w badaniu radiologicznym; ⊕ nieadekwatna odpowiedź na leczenie; ⊕ znaczna niesprawność; ⊕ zaawansowane zmiany skórne; ⊕ powierzchnia zajętej skóry >10; PASI >10; ⊕ brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa; ⊕ pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgniastych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w więcej niż dwóch miejscach; ⊕ objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Sokolik 2015

W Programie lekowym leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (Załącznik B.35.), aktywna i ciężka postać ŁZS definiowana jest jako:

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

1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC (kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS):

- ⊕ liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych – potwierdzone w badaniu USG lub w rezonansie magnetycznym) – co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
- ⊕ liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) – co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz

- ⊕ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ⊕ ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ⊕ ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm albo

2) wg DAS (wskaźnik oceny aktywności choroby) 28 – wartość większa niż 5,1 albo

3) wg DAS – wartość większa niż 3,7

4) u chorych z aktywną postacią łuszczyca definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- ⊕ PASI większe niż 10 oraz
- ⊕ DLQI (wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych) większe niż 10 oraz
- ⊕ BSA (parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą) większe niż 10
- ⊕ program dopuszcza kwalifikację chorych na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniastych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1;

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

- ⊕ wartość BASDAI (wskaźnik określający aktywność ZZSK) ≥ 4 lub wartość ASDAS (wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii) $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

- ⊕ ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ⊕ ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm [Obwieszczenie MZ].

Przebieg choroby

Choroba charakteryzuje się bardzo zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze są objawy stawowe [Szczeklik 2018].

Z czasem ŁZS prowadzi do niepełnosprawności ruchowej wynikającej m.in. z deformacji stawów. W przypadkach o ciężkim przebiegu, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu obserwuje się okresy zaostrzeń i częściowej remisji, przy stopniowo narastającym ograniczeniu ruchomości stawów [Szczeklik 2018].

W ŁZS dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych (upośledzenie to może być większe niż w przebiegu RZS z uwagi na współwystępowanie zmian skórnych i stawowych) [Szczeklik 2018]. Zmianom skórnym towarzyszy często ból i świąd. Bolesność dotyczy najczęściej zmian na dłoniach i stopach zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby. Zmiany te oraz zajęcie stawów w przebiegu ŁZS prowadzą do upośledzenia prawidłowego funkcjonowania i możliwości wykonywania codziennych czynności domowych i zawodowych.

Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych. Kłopotliwe dla chorych staje się uprawianie sportu, wypoczynek, kontakt fizyczny z innymi osobami. Część chorych z tych względów wystrzega się kontaktów społecznych. Potrzeba ukrycia choroby zmusza do stosownego ubioru zasłaniającego ciało. **ŁZS wpływa negatywnie na sytuację materialną chorych, może utrudniać przebieg kariery zawodowej**, część zawodów nie może być przez

chorych wykonywana. Emocjonalne, psychospołeczne i fizyczne aspekty choroby mogą być przyczyną przewlekłego stresu [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Rokowanie

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się:

- ⊕ większą liczbę stawów dotkniętych aktywnym stanem zapalnym;
- ⊕ przyspieszony OB lub zwiększone stężenie CRP w surowicy;
- ⊕ nieskuteczność dotychczasowych prób leczenia;
- ⊕ obecność uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na podstawie radiogramów;
- ⊕ utratę sprawności i obniżenie jakości życia [Szczeklik 2018].

Szacuje się, że u chorych na ŁZS ryzyko zgonu jest o około 60% wyższe niż w populacji ogólnej, a przewidywana długość życia jest 3-krotnie krótsza [NICE 2010].

Wprowadzenie leczenia biologicznego (przede wszystkim inhibitorami TNF) istotnie poprawiło rokowanie chorych co do ustępowania objawów chorobowych i poprawy jakości życia chorych, a także redukcji powikłań sercowo-naczyniowych [Szczeklik 2018].

Powikłania

Możliwe powikłania ŁZS obejmują:

- ⊕ zakażenia (powikłanie leczenia immunosupresyjnego), w tym bakteryjne zapalenie stawów i skóry oraz sepsę (należy zachować ostrożność przy nakłuwaniu stawów);
- ⊕ wtórną amyloidozę i niewydolność nerek wynikającą z przewlekłego procesu zapalnego, zakażeń wikłających długotrwałą immunosupresją i amyloidozą;
- ⊕ ograniczenie sprawności;
- ⊕ osteoporozę – wskutek przewlekłego stanu zapalnego, ograniczonej ruchomości oraz działania glikokortykosteroidów (szczególnie u kobiet po menopauzie);
- ⊕ zwężenie kanału kręgowego z towarzyszącymi objawami neurologicznymi – zwykle przy nasilonych zmianach w kręgosłupie [Szczeklik 2018].

Łuszczycowemu zapaleniu stawów towarzyszą choroby układu krążenia, oczu, wątroby, układu pokarmowego, nerek, depresja, lęki czy choroby nowotworowe. U ok. 83% chorych

występuje łuszczycyca paznokci. ŁZS związane jest także z odczuwaniem większego zmęczenia oraz zaburzeniami snu [Husni 2017, Lee 2010].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy w populacji ogólnej ocenia się na około 2%. Z kolei łuszczycowe zapalenie stawów występuje w przedziale od 5 do 30% chorych na łuszczycę. Ponad 15% chorych pozostaje nierozpoznanych [Szczeklik 2018].

Większość badań wykazuje, że częstość występowania ŁZS u mężczyzn i kobiet jest porównywalna i wynosi 1 : 1,3. W przypadku postaci z zajęciem stawów kręgosłupa choroba częściej rozwija się u mężczyzn niż u kobiet (3 : 1), natomiast w postaci przypominającej RZS częściej u kobiet. Szczyt zachorowania, podobnie jak w RZS, przypada pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. U 70% chorych zmiany skórne wyprzedzają zmiany stawowe (około 10 lat przed wystąpieniem objawów zapalenia stawów), u 11–15% zmiany skórne występują równolegle z zapaleniem stawów, u 15% zmiany stawowe występują, zanim pojawią się zmiany skórne [Sokolik 2015, Szczeklik 2018].

Nie ma dokładnych danych dotyczących chorobowości lub zapadalności na ŁZS w Polsce. Chorobowość na ŁZS na świecie szacowana jest na 0,02–0,2%. Odsetek leczonych na łuszczycę w populacji Polski szacowany jest na 0,34 (około 140 tys. osób), podczas gdy najniższe wskaźniki chorobowości podawane w literaturze wskazują na 0,6% populacji chorującej na tę chorobę [Samoliński 2015]. Przyjmując, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS w Polsce można szacować od około 39 tys. do około 200 tys. osób [Szczeklik 2018, GUS 2018].

Obecnie leczenie chorych na ŁZS biologicznymi LMPCh (bLMPCh) prowadzone jest w Polsce ramach *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (Załącznik B.35.). Na podstawie dostępnego protokołu z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 26 czerwca 2019 roku można stwierdzić, że do dnia 26.06.2019 roku w Programie tym

uczestniczyło 2 309 chorych na ŁZS. Zgodnie z protokołem zarejestrowano 74 chorych w remisji, status zawieszono u 149 chorych, a leczenie zakończyło 44 chorych [Protokół 2019].

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Łuszczycowe zapalenie stawów może być rozpoznawane razem z łuszczycą w wieku dwudziestu kilku lat lub znacznie później, w zależności od objawów. W wyniku łuszczycowego zapalenia stawów dochodzi do degeneracji stawów, bólu oraz upośledzenia ruchowego [Malinowski 2016]. **Choroby stawów wpływają negatywnie efektywność wykonywania pracy przez chorych.** Chorzy ci, w porównaniu do zdrowych, przejawiają niższą produktywność w pracy, co stanowi dodatkowe obciążenie ekonomiczne obok kosztów związanych z leczeniem [Husni 2017, Lee 2010]. ŁZS może utrudniać przebieg kariery zawodowej, część zawodów nie może być przez chorych wykonywana [Malinowski 2016].

ŁZS wpływa również na bezpośrednie otoczenie chorych (np. rodzinę). Osoby cierpiące na choroby stawów często wymagają, poza opieką w szpitalu, również opieki nieformalnej zapewnianej przez członków rodzin bądź znajomych, co może powodować dodatkową utratę produktywności przez osoby bliskie [Malinowski 2016].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu ŁZS, zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia ŁZS, zdecydowano o ograniczeniu przedstawionych wytycznych do najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów (tj. wydanych nie później niż w 2015 r.).

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 6 dokumentów, z czego 1 dokument to polskie zalecenia.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
ACR NPF	2018 [ACR NPF 2018]	Leczenie chorych na ŁZS.
SSR	2018 [SSR 2018]	Leczenie chorych na ŁZS.
SIR	2017 [SIR 2017]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą leków biologicznych i innych nowych terapii.
Zalecenia polskie – Tlustochowicz ⁵	2016 [Tlustochowicz 2016]	Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.
EULAR	2016 [EULAR 2016]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą terapii farmakologicznych.
GRAPPA	2015 [GRAPPA 2015]	Leczenie chorych na łuszczycę i ŁZS.

ŁZS jest heterogenną i potencjalnie ciężką chorobą, która może wymagać leczenia wielodyscyplinarnego. Objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego powinni się zajmować przede wszystkim reumatolodzy. Przy znamienym klinicznie zajęciu skóry,

⁴ ACR NPF (Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy); SSR (hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne); SIR (włoskie towarzystwo reumatologiczne); EULAR (Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi); GRAPPA (grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów)

⁵ Zalecenia polskie oparto na wytycznych EULAR

reumatolog i dermatolog powinni ze sobą współpracować w procesie rozpoznawania i leczenia.

Terapia chorych na ŁZS ma na celu poprawę jakości życia chorego poprzez kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. **Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest uzyskanie remisji** (brak klinicznych i laboratoryjnych dowodów na istotną aktywność choroby zapalnej). **Alternatywnym celem jest osiągnięcie minimalnej/niskiej aktywności choroby** (zwłaszcza u chorych z długotrwałą chorobą).

Leczenie ŁZS musi być oparte na wspólnej decyzji chorego i lekarza reumatologa. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie wyboru terapii powinny być wzięte pod uwagę takie aspekty, jak skuteczność i bezpieczeństwo leku, a także koszt leczenia. Sposób leczenia zależy od przebiegu choroby, między innymi od jej aktywności, stopnia uszkodzenia stawów. Przy wyborze terapii należy także wziąć pod uwagę objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie powikłaniom ŁZS, szczególnie w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego.

W wytycznych leczenia ŁZS opublikowanych w latach 2015-2018 (w tym w polskich zaleceniach diagnostyczno-terapeutycznych) wskazano, iż u chorych, u których rozpoznano aktywne łuszczykowe zapalenie stawów należy podać w pierwszej kolejności **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**. Są one skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych stawów, zwłaszcza u chorych z łagodnym przebiegiem choroby, należy jednak zachować ostrożność z uwagi na potencjalne działania niepożądane tej grupy leków. **Glikokortykosteroidy (GKS)** powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na ŁZS. Mogą one być podane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych. Należy je stosować w najmniejszych skutecznych dawkach i przez krótki okres czasu w celu minimalizacji działań niepożądanych.

Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach stosowania NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane tych leków należy zastosować **klasyczne, syntetyczne LMPCh (ksLMPCh)**. Leki te mogą być także stosowane wcześniej w przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych, w celu poprawy objawów, funkcjonowania oraz jakości życia [SSR 2018]. Jako leczenie z wyboru preferowany jest **metotreksat (MTX)**. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać należy **leflunomid**,

sulfasalazynę lub cyklosporynę A (należy jednak uwzględnić jej toksyczność). W niektórych przypadkach stosowane mogą być **sole złota i azatiopryna**, ale ich wpływ na zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy. W przypadku nieskuteczności pierwszego leku z grupy ksLMPCh u chorych bez niekorzystnych czynników prognostycznych należy zastosować inny lek z tej grupy lub terapię skojarzoną tymi lekami.

U chorych u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności oraz u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi po pierwszym ksLMPCh należy wdrożyć terapię bLMPCh tj. **inhibitorem TNF (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol)**. Leczenie bLMPCh należy wdrożyć także w przypadku, gdy występują działania niepożądane ksLMPCh. U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zamianę na inny bLMPCh, w tym zamianę na inny inhibitor TNF. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie **bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab)**. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh, takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4) – **apremilast**.

W wytycznych klinicznych ACR/NPFG 2018 wskazano natomiast iż u **chorych na ŁZS uprzednio nieleczonych** rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów TNF. ksLMPCh (preferowany metotreksat) bądź apremilast jako I linia leczenia chorych uprzednio nieleczonych jest zalecana u chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie, u chorych bez łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki podawane doustnie, chorych obawiających się rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF lub chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF. Warunkowo w I linii leczenia chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu ciężkim lub z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów TNF, chorych preferujących rzadsze podanie leku czy chorych z współwystępującą chorobą zapalną jelit, mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab). W pierwszej kolejności preferowane są leki z grupy inhibitorów IL-17. NLZP mogą być stosowane jako I linia leczenia (zamiast metotreksatu) u chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych bez łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia w przypadku chorych z niskim ryzykiem toksyczności w obrębie wątroby.

U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba w wytycznych klinicznych ACR/NPFG 2018 zalecane jest wdrożenie terapii inhibitorem TNF. U chorych tych można również zastosować leki ukierunkowane na szlak IL-12/23 lub IL-17 zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiany terapii na inny ksLMPCh w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF bądź z współwystępowaniem łuszczyki o ciężkim stopniu nasilenia. Zalecane jest stosowanie tych leków w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem. U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba można także zastosować apremilast w skojarzeniu z obecnie stosowanym ksLMPCh. Zmiana terapii na apremilast może być rozważona u chorych z działaniami niepożądanymi obecnie stosowanego ksLMPCh. U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba inny lek z grupy ksLMPCh może zostać wdrożony (zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub lekami oddziałującymi na szlak IL-17 lub IL-12/23), w przypadku chorych, którzy preferują leki podawane doustnie lub chorych bez oznak ŁZS o ciężkim stopniu nasilenia, bądź też chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF. Zalecana jest jednak zmiana terapii na inny lek z grupy ksLMPCh a nie dodanie kolejnego ksLMPCh do już stosowanego.

U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii w wytycznych klinicznych ACR/NPFG 2018 zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF. Nowy inhibitor TNF powinien być w pierwszej kolejności stosowany w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem. U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w przypadku wystąpienia działań niepożądanych inhibitorów TNF lub niepowodzenia w zakresie skuteczności leczenia. Preferowane jest zastosowanie leku ukierunkowanego na szlak IL-17. bLMPCh ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 powinny być początkowo stosowane w monoterapii a nie w terapii skojarzonej z metotreksatem. **U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem** zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 także mogą być zastosowane u chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Preferowane jest stosowanie tych leków w monoterapii a nie w terapii skojarzonej z metotreksatem. **U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17** w monoterapii zalecane jest podanie inhibitora TNF. U chorych z rozpatrywanej grupy, można również wdrożyć terapię lekami

ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17 zamiast np. inhibitora TNF jeśli u chorego występują przeciwwskazania do podania inhibitorów TNF.

Należy pamiętać, że optymalne leczenie chorego powinno zawierać także **leczenie niefarmakologiczne** tj. terapia zajęciowa, rzucenie palenia, utrata masy ciała, masaże i ćwiczenia.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
NLPZ⁶			
ACR/NPFG 2018	NLZP mogą być stosowane jako I linia leczenia u chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych, u których nie występuje łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia (w przypadku chorych z niskim ryzykiem toksyczności w obrębie wątroby) [dowody bardzo niskiej jakości].	Diklofenak M.in. leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ChPL Diclac®]	Diklofenak Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazanie pozarejestracyjne: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: 50%, ryczałt
SSR 2018	NLPZ oraz doustne glikokortykosteroidy mogą być stosowane w najniższej skutecznej dawce przez krótki czas w przypadku obwodowej postaci ŁZS (bez wpływu na rozpoczęcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby).	Ibuprofen M.in. objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz choroba zwyrodnieniowa stawów [ChPL Ibuprofen Hasco®]	Ibuprofen Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt
Tlustochowicz 2016	Jeśli rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów należy podać NLPZ . U chorych na ŁZS, NLPZ można stosować w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych stawów, zwłaszcza u chorych z łagodnym przebiegiem choroby. Korzyści muszą być jednak widoczne już po kilku tygodniach, a podawanie NLPZ nie powinno stanowić jedynej metody leczenia, jeśli trwa ono ponad 3 miesiące oraz u chorych z aktywnym przebiegiem choroby.	Ketoprofen M.in. leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych schorzeń reumatycznych układu kostnego oraz złagodzenie niektórych zespołów bólowych [ChPL Ketoprofen-SF®]	Ketoprofen Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: 50%,
EULAR 2016	U chorych na ŁZS, NLPZ można stosować w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji A].		
GRAPPA 2015	U chorych z obwodową postacią ŁZS należy zastosować NLZP w celu złagodzenia objawów choroby (rekomendacja		

⁶ W tabeli podano przykładowe NLPZ finansowane w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	warunkowa). Należy zachować ostrożność z uwagi na potencjalne działania niepożądane tej grupy leków. NLPZ są także zalecane w przypadku chorych z osiową postacią ŁZS.	<p>Meloksykam</p> <p>M.in. krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów, długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ChPL Meloxistad®]</p> <p>Naprosken</p> <p>M.in. leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób reumatycznych (choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia kręgosłupa [ChPL Anapran EC®])</p>	<p>Meloksykam</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%</p> <p>Naprosken</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%</p>
GLIKOKORTYKOSTEROIDY⁷			
SSR 2018	Doustne glikokortykosteroidy lub NLPZ mogą być stosowane w najniższej skutecznej dawce przez krótki czas w przypadku obwodowej postaci ŁZS (bez wpływu na rozpoczęcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby). Miejscowe iniekcje kortykosteroidami zalecane są w zapaleniu palców (<i>dactylitis</i>) i zapaleniu przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>), jak również w zapaleniu jednego lub wielu stawów obwodowych.	<p>Prednizon</p> <p>M.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów [ChPL Encorton®]</p>	<p>Prednizon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku</p>
Tłustołowicz 2016 / EULAR 2016	Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na ŁZS. Można rozważyć ostrożne podanie GKS systemowo w	<p>Metyloprednizolon</p>	

⁷ W tabeli podano przykładowe glikokortykosteroidy finansowane w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
GRAPPA 2015	<p>najniższej skutecznej dawce [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych z obwodową postacią ŁZS można zastosować GKS (rekomendacja warunkowa). Mogą one być podane układowo lub dostawowo w najmniejszych skutecznych dawkach (zwykle poniżej 7,5 mg/dobę) i przez krótki okres czasu w celu minimalizacji działań niepożądanych.</p>	<p>M.in. leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu ŁZS [ChPL Medrol®]</p> <p>Triamcynolon</p> <p>M.in. jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia, w chorobach takich jak zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów [ChPL Polcortolon®]</p> <p>Betametazon</p> <p>M.in. reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie kości i stawów; zapalenie kaletki, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [ChPL Diprophos®]</p>	<p>życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku (wskazania pozarejestacyjne)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu,</p> <p>Metyloprednizolon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego</p> <p>Poziom odpłatności: 50%, ryczałt</p> <p>Triamcynolon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Betametazon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych,</p> <p>Poziom odpłatności: 50%</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
KLASYCZNE SYNTETYCZNE LMPCh (ksLMPCh)			
ACR/NPFG 2018	<p>ksLMPCh tj. metotreksat (leczenie z wyboru), sulfasalazyna, cyklosporyna i leflunomid mogą być stosowane jako I linia leczenia u uprzednio nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych, u których nie występuje łuszczycyca o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki podawane doustnie, chorych obawiających się rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF lub chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF (rekomenacja warunkowa w oparciu o dowody niskiej jakości). Leki te powinny być wdrożone przed rozpoczęciem terapii lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17 (dowody bardzo niskiej jakości).</p>	<p>Metotreksat</p> <p>M.in. najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy popospolitej, włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycyca stawowa) [ChPL Methotrexat-Ebewe®]</p>	<p>Metotreksat</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu D, Wykazu C (Załącznik C 41) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe wskazania pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL, Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu, bezpłatny</p>
	<p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba inny lek z grupy ksLMPCh może zostać wdrożony (zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17), w przypadku chorych którzy preferują leki podawane doustnie lub chorych bez oznak ŁZS o ciężkim stopniu nasilenia, bądź też chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF (umiarkowana/niska jakość dowodów). Zalecana jest zmiana terapii na inny lek z grupy ksLMPCh a nie dodanie kolejnego ksLMPCh do już stosowanego (dowody niskiej jakości).</p>	<p>Sulfasalazyna</p> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, choroby zapalne jelit [ChPL Salazopyrin EN®]</p> <p>Cyklosporyna</p> <p>M.in. leczenie ciężkiej łuszczycy szczególnie typu płytkowego u chorych u których konwencjonalne metody leczenia układowego są niewystarczająco skuteczne [ChPL Cycloid®]</p>	<p>Sulfasalazyna</p> <p>Finasowanie w ramach Wykazu D</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne), finansowanie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt lub 30%</p>
SSR 2018	<p>Wczesne zastosowanie ksLMPCh wskazane jest u chorych na ŁZS, w szczególności w przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych, w celu poprawy objawów, funkcjonowania oraz jakości życia (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D).</p>	<p>Leflunomid</p> <p>Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby oraz chorych z aktywną postacią</p>	<p>Cyklosporyna</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu C (Załącznik C 10) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazania pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alportaz białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku</p>
	<p>Metotreksat, leflunomid oraz sulfasalazyna są zalecane jako I linia leczenia u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>Metotreksat stanowi lek pierwszego wyboru (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Tłustochowicz 2016	<p>KsLMPCh nie są wskazane u chorych z dominującą postacią osiową choroby (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach stosowania NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane tych leków należy zastosować ksLMPCh. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą klasycznych syntetycznych LMPCh (ksLMPCh).</p> <p>Preferowany jest metotreksat. Metotreksat powinien być stosowany doustnie lub podskórnie w skutecznej dawce, która zazwyczaj mieści się w zakresie 15–25 mg/tydzień. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać należy leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę A (należy uwzględnić jej toksyczność). W niektórych przypadkach stosowane mogą być sole złota i azatiopryna. Ich wpływ na zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować. Można także rozważyć leczenie skojarzone ksLMPCh.</p>	<p>artropatii łuszczycowej [ChPL Arava®]</p> <p>Sole złota</p> <p>Produkt leczniczy Tauredon® wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów [AOTMiT 2013]</p> <p>Azatiopryna</p> <p>M.in. u chorych z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym, autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, pęcherzycą zwykłą, guzkowym zapaleniem tętnic, autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną, przewlekłą oporną samoistną płamicą małopłytkową [ChPL Azathioprine VIS®]</p>	<p>życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt lub bezpłatnie</p> <p>Leflunomid</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu D oraz w ramach Wykazu A: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, wskazanie pozarejestrycyjne: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
EULAR 2016	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą klasycznych syntetycznych LMPCh (ksLMPCh) – preferowany jest metotreksat [Siła dowodu 3/1b; Poziom rekomendacji B].</p>		<p>Sole złota</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i>. Produkt leczniczy Tauredon® (aurotiojabłczan sodu) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [UWPLDORP]</p>
GRAPPA 2015	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych zalecane jest podanie ksLMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). Cyklosporyna nie jest rekomendowana z uwagi na niedostatecznie udowodnioną skuteczność oraz toksyczność (silna rekomendacja).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			<p>Aziatopryna</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe, wskazania pozarejestracyjne: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL -z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu</p>
BIOLOGICZNE LMPCh (bLMPCh) – INHIBITORY TNF			
ACR/NPFG 2018	<p>Inhibitory TNF (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) są zalecane jako pierwsza linia leczenia u uprzednio nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS. Leczenie to należy stosować zamiast ksLMPCh (dowody niskiej jakości) lub leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba zalecane jest wdrożenie terapii inhibitorem TNF zamiast zastosować inny ksLMPCh, leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 (dowody umiarkowanej jakości) oraz zamiast terapii abataceptem czy tofacytynibem (dowody niskiej jakości). Zalecane jest stosowanie</p>	<p>Adalimumab</p> <p>M.in. w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca [ChPL Hyrimoz®].</p> <p>Etanercept</p>	<p>Adalimumab</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32.; Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.; Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; Programu lekowego leczenia ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego</i></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>bLMPCh w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem (dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF (dowody niskiej jakości). Nowy inhibitor TNF powinien być w pierwszej kolejności stosowany w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF w skojarzeniu z metotreksatem (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w monoterapii zalecane jest podanie inhibitora TNF (dowody bardzo niskiej jakości).</p>	<p>M.in. leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające [ChPL Enbrel®]</p> <p>Certolizumab pegol</p> <p>M.in. w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca [ChPL Cimzia®]</p>	<p><i>zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B.36.; Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40) B.47.</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Etanercept</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B. 33.; Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; Programu lekowego leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B. 36.; Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD L40.0) B.47.</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
SSR 2018	<p>Terapia bLMPCh zalecana jest w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych w przypadku oporności na co najmniej 1 ksLMPCh (Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji A).</p> <p>Terapia bLMPCh zalecana jest w monoterapii jak również w skojarzeniu z ksLMPCh, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów. Terapia skojarzona z metotreksatem może wpływać na wydłużenie działania terapii monoklonalnych, w szczególności inhibitorów TNF (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast (Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B).</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (<i>enthesitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się</p>	<p>Golimumab</p> <p>M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh było niewystarczające [ChPL Simponi®]</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Certolizumab pegol</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B. 33.; Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; Programu lekowego leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego</i></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>stosowanie leków biologicznych lub apremilastu (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową za pomocą iniekcji kortykosteroidów, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>Inhibitory TNF (lub inhibitor IL-17) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D).</p>	<p>Infliksymab</p> <p>M.in. w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca [ChPL Remicade®]</p>	<p><i>zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B. 36.; Programu lekowego leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8) B. 82</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
SIR 2017	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem stawu, braku odpowiedzi na NLPZ, miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, czy ksLMPCh oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach.</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem przyczepu ścięgniętego, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego.</p> <p>U chorych z <i>dactylitis</i> zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego <i>dactylitis</i>, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego oraz obecności uszkodzenia stawów.</p> <p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna</p>		<p>Golimumab</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B. 33.; Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; Programu lekowego leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B. 36.;</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p> <p>Infliksymab</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32.; Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.; Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; Programu lekowego leczenie ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego</i></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI ≥ 4), braku odpowiedzi na 2 NLPZ stosowane przez 4 tyg. oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie obiektywnych i subiektywnych czynników.</p> <p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych, <i>dactylitis</i> lub zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie inhibitorami TNF, powinno się rozważyć zmianę na inny lek (w przypadku pierwotnego braku odpowiedzi – zmiana na inny inhibitor TNF lub na lek o innym mechanizmie działania (ang. <i>swap or switch</i>), w przypadku wtórnego braku odpowiedzi – zmiana na inny inhibitor TNF (ang. <i>switch</i>), w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych – zmiana na lek o innym mechanizmie działania, jeśli jest to zdarzenie charakterystyczne dla danej klasy leków, w pozostałych przypadkach zmiana na inny inhibitor TNF).</p> <p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa po niepowodzeniu sekukinumabu zaleca się zmianę terapii na inhibitor TNF.</p>		<p><i>zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B.36.; Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40) B.47. Programu lekowego leczenie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10 K51) B.55.</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
<p>Tłustochowicz 2016</p>	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF. Leczenie bLMPCh należy wdrożyć także w przypadku gdy występują działania niepożądane ksLMPCh.</p> <p>Wszystkie inhibitory TNF wykazują podobną skuteczność w stosunku do zapalenia stawów, ale w leczeniu zmian skórnych wydaje się, że etanercept jest mniej skuteczny. Kontynuowanie podawania ksLMPCh jednocześnie z inhibitorem TNF może się okazać korzystne dla dłuższego, skutecznego leczenia inhibitorami TNF, szczególnie u chorych otrzymujących przeciwciała monoklonalne. Nie ma potrzeby odstawiania ksLMPCh i nie jest błędem kontynuowanie ich stosowania.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zamianę na inny bLMPCh, w tym zamianę na inny inhibitor TNF.</p>		
EULAR 2016	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh (biologiczne LMPCh), zwykle inhibitorem TNF. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF. U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zamianę na inny bLMPCh, w tym zamianę na inny inhibitor TNF [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p>		
GRAPPA 2015	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych zalecane jest podanie inhibitorów TNF (silna rekomendacja). Terapia ta zalecana jest głównie po nieskuteczności terapii ksLMPCh, ale może być także zastosowana u chorych niestosujących uprzednio ksLMPCh, w przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych np. wysokiego poziomu markerów stanu</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>zapalnego, dużej liczby stawów w których występuje aktywna choroba). U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym zmianę na inny inhibitor TNF.</p> <p>U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh (ksLMPCh nie są skuteczne w leczeniu postaci osiowej).</p>		
bLMPCh UKIERUNKOWANE NA SZLAKI IL-12/23 LUB IL-17			
ACR/NPFG 2018	<p>W I linii leczenia chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu ciężkim lub z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów TNF mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) (dowody bardzo niskiej jakości, rekomendacja warunkowa). W pierwszej kolejności preferowane są leki z grupy inhibitorów IL-17 (dowody bardzo niskiej jakości, rekomendacja warunkowa).</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba zalecane jest wdrożenie terapii bLMPCh ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17 (preferowane, umiarkowana jakość dowodów) zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiany terapii na inny ksLMPCh, w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF bądź z współwystępowaniem łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia (dowody o umiarkowanej/niskiej jakości). Zalecane jest stosowanie tych leków w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych inhibitorów TNF lub</p>	<p>Ustekinumab</p> <p>M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca [ChPL Stelara®].</p> <p>Sekukinumab</p> <p>M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby jest</p>	<p>Ustekinumab</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) (Załącznik B 47); Programu lekowego leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Sekukinumab</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) (Załącznik B 35); Programu lekowego leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45) (Załącznik B.36.); Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) (Załącznik B 47)</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Iksekizumab</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>niepowodzenia w zakresie skuteczności leczenia (dowody niskiej jakości). Preferowane jest zastosowanie inhibitorów IL-17 (dowody niskiej jakości). bLMPCCh ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 powinny być początkowo stosowane w monoterapii a nie w terapii skojarzonej z metotreksatem (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) mogą być także zastosowane u chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Preferowane jest podanie inhibitora IL-17 lub IL-12/23 w monoterapii a nie w terapii skojarzonej z metotreksatem (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w monoterapii, można wdrożyć terapię odpowiednio inhibitorem IL-17 lub IL-12/23 zamiast np. inhibitorem TNF jeśli u chorego występują przeciwwskazania do podania inhibitorów TNF (dowody bardzo niskiej jakości).</p>	<p>niewystarczająca [ChPL Cosentyx®]</p> <p>Iksekizumab</p> <p>M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby albo nie tolerują takiego leczenia [ChPL Taltz®]</p> <p>Brodalumab</p> <p>Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego [ChPL Kyntheum®]</p>	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) (Załącznik B 47)</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny⁸</p> <p>Brodalumab</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> [Obwieszczenie MZ]</p>
SSR 2018	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast (Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B).</p> <p>Inhibitory IL-17 lub (inhibitory TNF) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D).</p>		

⁸ Na stronie AOTMiT odnaleziono informację nt. wydania negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leku Taltz® (ixekizumabum), we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)" [AOTMiT 2019b]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
SIR 2017	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych zalecane są m.in. sekukinumab i ustekinumab. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem stawu, braku odpowiedzi na NLPZ, miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, czy ksLMPCh oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach.</p>		
	<p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zalecane są m.in. sekukinumab i ustekinumab. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem przyczepu ścięgniastego, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego.</p>		
	<p>U chorych z <i>dactylitis</i> zalecane są m.in. sekukinumab i ustekinumab. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego <i>dactylitis</i>, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego oraz obecności uszkodzenia stawów.</p>		
	<p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa zalecane są m.in. sekukinumab oraz ustekinumab (ustekinumab tylko gdy pozostałe leki są przeciwwskazane). Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI ≥ 4), braku odpowiedzi na 2 NLPZ stosowane przez 4 tyg. oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie obiektywnych i subiektywnych czynników.</p>		
	<p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa po niepowodzeniu sekukinumabu zaleca się zmianę terapii na inhibitor TNF.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Tłustochowicz 2016	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 . Zmiany leków są możliwe więcej niż jeden raz, zarówno między grupami (w tym bLMPCh na usLMPCh), jak i w grupach.		
EULAR 2016	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].		
GRAPPA 2015	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych wykazujących nieskuteczność terapii ksLMPCh zalecane jest zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 (silna rekomendacja) oraz warunkowo IL-17 (dostępne jedynie dane na podstawie abstraktów konferencyjnych).		
UKIERUNKOWANE SYNTETYCZNIE LMPCh np. INHIBITOR FOSFODIESTERAZY 4 (PDE-4)			
ACR/NPFG 2018	<p>Apremilast może być stosowany jako I linia leczenia u uprzednio nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych bez oznak łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki podawane doustnie, chorych obawiających się rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF lub chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF (rekomendacja warunkowa w oparciu o dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba można zastosować apremilast w skojarzeniu z obecnie stosowanym ksLMPCh. Całkowita zmiana terapii na apremilast może być rozważona u chorych z działaniami niepożądanymi obecnie stosowanego ksLMPCh (dowody niskiej jakości).</p>	<p style="text-align: center;">Apremilast</p> <p>M.in. w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby do leczenia aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh [ChPL Otezla®].</p>	<p style="text-align: center;">Apremilast</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> [Obwieszczenie MZ]</p>
SSR 2018	Apremilast jest zalecany w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych po niepowodzeniu lub nietolerancji ksLMPCh, w		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>przypadku gdy uznano, iż jest bardziej odpowiedni niż bLMPCh (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast (Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B).</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się stosowanie apremilastu lub leków biologicznych (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową za pomocą iniekcji kortykosteroidów, zaleca się stosowanie apremilastu lub leków biologicznych (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C).</p>		
SIR 2017	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem stawu, braku odpowiedzi na NLPZ, miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, czy ksLMPCh oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach. Apremilast nie jest zalecany w przypadku choroby, w której obecne są zmiany erozyjne.</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem przyczepu ścięgniastego, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>U chorych z <i>dactylitis</i> zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego <i>dactylitis</i>, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego oraz obecności uszkodzenia stawów.</p>		
<p>Tłustochowicz 2016</p>	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh, takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4).</p> <p>Apemilast jest ukierunkowanym syntetycznym LMPCh działającym jako inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4). Charakteryzuje go umiarkowana/niska skuteczność w przypadku zapalenia stawów, ścięgien i zmian skórnych w ŁZS. Jego stosowanie powinno być ograniczone tylko do chorych, u których nie uzyskano celu leczenia po zastosowaniu ksLMPCh i są przeciwwskazania do bLMPCh. Niekiedy można rozważyć użycie apemilastu wcześniej, np. u chorych bez czynników złego rokowania lub u tych, którzy nie chcą przyjmować leku parenteralnie – pozostawiono to do decyzji lekarza prowadzącego.</p>		
<p>EULAR 2016</p>	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh, takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4).</p>		
<p>GRAPPA 2015</p>	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, niestosujących uprzednio LMPCh apremilast jest zalecany jedynie warunkowo.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
INNE			
ACR/NPFG 2018	<p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytynibem zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiany terapii na leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 możliwe jest w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytynibem zamiast zmiany terapii inhibitorem TNF na inny inhibitor TNF lub zmiany terapii leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 jest możliwe w przypadku chorych z działaniami niepożądanymi terapii inhibitorem TNF (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości).</p>	<p>Abatacept</p> <p>M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniej zastosowany lek z grupy LMPCh, w tym MTX oraz u których nie jest wymagane dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe łuszczycowych zmian skórnych [ChPL Orencia®].</p> <p>Tofacytynib</p> <p>M.in. w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby [ChPL Xeljanz®].</p>	<p>Abatacept</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> [Obwieszczenie MZ]</p> <p>Tofacytynib</p> <p>Finasowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.</i> [Obwieszczenie MZ]⁹.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
SIR 2017	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych, <i>dactylitis</i> lub zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh innymi niż inhibitory TNF i apremilast powinno się rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania.</p>	<p>Tofacytynib</p> <p>M.in. w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby [ChPL Xeljanz®].</p>	<p>Tofacytynib</p> <p>Finasowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.</i> [Obwieszczenie MZ]⁹.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

⁹Na stronie AOTMiT odnaleziono informację nt. wydania negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Xeljanz® (tofacitinibum) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” [AOTMiT 2019a]

Źródło: opracowanie własne

Wytyczne ACR/NPFG 2018

Silna rekomendacja – pewność ekspertów odnośnie przewagi korzystnego wpływu zalecenia względem efektów niekorzystnych (sposób postępowania dotyczyłby wszystkich lub prawie wszystkich chorych, a tylko niewielki odsetek lekarzy / chorych nie chciałaby postępować zgodnie z zaleceniem)

Rekomendacja warunkowa – panel ekspertów wierzy, że korzystny wpływ zalecenia prawdopodobnie przeważa efekty niekorzystne (sposób postępowania dotyczyłby większości chorych, ale niewielka część lekarzy / chorych nie chciałaby postępować zgodnie z zaleceniem)

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń)

Wytyczne SSR 2018

Poziom rekomendacji i siła dowodu

Poziomy rekomendacji oraz siła dowodów została opracowane w oparciu o zalecenia oksfordzkiej grypy roboczej OCEBM z 2009 roku [OCEBM 2009]

Wytyczne EULAR 2016:

Poziom rekomendacji i siła dowodu

Poziomy rekomendacji oraz siła dowodów została opracowane w oparciu o zalecenia oksfordzkiej grypy roboczej OCEBM z 2011 roku [OCEBM 2011]

Wytyczne GRAPPA 2015

Poziomy rekomendacji podzielono na silne i warunkowe w oparciu o klasyfikację GRADE

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w leczeniu chorych, u których rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów o łagodnym przebiegu, bez niekorzystnych czynników rokowniczych w pierwszej kolejności stosowane są leki działające głównie na objawy zapalenia tj.: **niesteroidowe leki przeciwzapalne** (np. ibuprofen, diklofenak, naproksen). Dodatkowo jako leczenie uzupełniające mogą stosowane być **glikokortykosteroidy** (m.in. metylopredyzolon, prednizon, triamcynolon) podawane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych.

Jeśli u chorego z obwodową postacią ŁZS nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po zastosowaniu terapii NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane tych leków, u chorych stosowane są **ksLMPCh**. Wczesne włączenie ksLMPCh należy także rozważyć w przypadku ŁZS o dużej aktywności (np. kiedy obecne są niekorzystne czynniki rokownicze). Jako leczenie z wyboru preferowany jest metotreksat (podawany w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, stosuje się leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę (należy jednak uwzględnić jej toksyczność). W niektórych przypadkach prawdopodobnie stosowane mogą być także leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), sole złota, pochodne witaminy A (retinoidy) oraz psolareny czy azatiopryna, ale ich wpływ na zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy [Stanowisko 2009]. W przypadku nieskuteczności pierwszego leku z grupy ksLMPCh u chorych z obwodową postacią ŁZS podawany jest inny lek z tej grupy lub stosowana jest terapia skojarzoną tymi lekami.



Szczegółowe wyniki badania ankietowego znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

U chorych z obwodową postacią ŁZS, u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności i spełniają oni kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (Załącznik B.35.)* tj. chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS

postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki¹⁰ stosowane mogą być **bLMPCh** tj.:

- ⊕ **inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol);**
- ⊕ **bLMPCh ukierunkowany na szlak IL-17 (sekukinumab).**

W ramach *Programu lekowego* możliwa jest **zmiana terapii na inną**, wymienioną w Programie substancję czynną m.in. w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie lub utraty adekwatnej odpowiedzi stwierdzonej w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

Kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* obejmują m.in. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy.

U chorych, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego* z powodu utrzymującej się niskiej aktywności choroby lub osiągnięcia maksymalnego dozwolonego czasu leczenia daną substancją czynną w ramach *Programu lekowego* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego (tj. 18 miesięcy) stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające.

██
██
██
██
██
██

. Szczegółowe wyniki badania ankietowego znajdują

¹⁰ Niezadowalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) a u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów

się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Chory, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego* z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do *Programu lekowego*, jest włączany do leczenia w ramach *Programu lekowego* bez kwalifikacji. Chory jest włączany do **ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.**

Szczegółowy opis *Programu lekowego* przedstawiono w Załączniku 10.1.

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

ŁZS charakteryzuje się sztywnością, bólem, obrzękiem oraz tkliwością zajętych stawów, a także otaczających więzadeł i ścięgien. Formy nadżerkowe i destrukcyjne zapalenia stawów dotyczą około 40–60% chorych dotkniętych ŁZS i mogą przybierać progresywny charakter już w pierwszym roku choroby [Matusiak 2012]. **ŁZS powoduje istotne upośledzenie jakości życia chorych.** Zmianom skórnym towarzyszy często ból i świąd. Bolesność dotyczy najczęściej zmian na dłoniach i stopach zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby. **Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych.** Ze względu na dolegliwości stawowe problemem stają się codzienne czynności, wchodzenie po schodach, noszenie ciężkich przedmiotów itp. [Matusiak 2012].

U chorych na ŁZS występują problemy związane z psychosocjalnymi interakcjami chorych. Osoby chore na ŁZS martwią się niezdolnością do kontrolowania choroby, negatywnymi reakcjami innych ludzi (unikanie i odtrącanie), stygmatyzacją przez otoczenie, a także doświadczeniem dużego zażenowania i skrępowania spowodowanego wyglądem. Dodatkowo należy brać pod uwagę, że rezygnacja z codziennych aktywności może być nie tyle wyborem chorego, podejmującego świadomą decyzję o unikaniu napiętnowania społecznego, ile przymusem, gdyż choroba stawów może powodować tak dużą niepełnosprawność, że chory jest „przykuty do łóżka” [Matusiak 2012].

Drugą kwestią są problemy związane z leczeniem, postrzegane jako znacząco wpływające na jakość życia chorych. Należą do nich: czas spędzany każdego dnia na leczeniu choroby, nieobecność w pracy, długotrwałość terapii, koszty z nią związane czy działania niepożądane stosowanych leków [Matusiak 2012].

ŁZS wpływa także negatywnie na sytuację materialną chorych, może utrudniać przebieg kariery zawodowej, część zawodów nie może być przez chorych wykonywana. ŁZS wpływa nie tylko na samych chorych, lecz również na ich bezpośrednie otoczenie (np. rodzinę). Osoby cierpiące na choroby stawów często wymagają, poza opieką w szpitalu, również opieki nieformalnej zapewnianej przez członków rodzin bądź znajomych, co może powodować dodatkową utratę produktywności przez osoby bliskie [Malinowski 2016].

Wczesne rozpoznanie ŁZS i szybkie włączenie do odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec uszkodzeniu stawów i niepełnosprawności. Obecnie podstawę leczenia na ŁZS w Polsce stanowią ksLMPC_h (np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). **Większość obecnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują** [Tłustochowicz 2016].

Wprowadzenie do praktyki klinicznej biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby istotnie zwiększyło możliwości terapeutyczne w leczeniu ŁZS. Spośród biologicznych leków modyfikujących szczególne znaczenie w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów mają inhibitory czynnika martwicy nowotworu [Tłustochowicz 2016].

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab). Substancja czynna leku Hyrimoz® należy do inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa. TNF- α odgrywa kluczową rolę w patogenezie chronicznych chorób zapalnych. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [ChPL Hyrimoz®]. Jak podkreślają lekarze, **leczenie biologiczne jest dużą szansą dla chorych. Leki biologiczne znacznie poprawiają jakość życia chorych, są bardzo dobrze tolerowane – w przeciwieństwie do leczenia klasycznego, a przede wszystkim działając na wybrany element reakcji immunologicznej charakteryzują się wysoką selektywnością oraz skutecznością** [Matusiak 2012, Tłustochowicz 2016].

Obecnie adalimumab w Polsce mogą otrzymać jednak tylko chorzy na ŁZS spełniający kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego (Załącznik B.35.)* tj. chorzy z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki. Tymczasem wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie inhibitorów TNF (w tym adalimumabu) u chorych z obwodową postacią ŁZS **już przy nieskuteczności terapii co najmniej 1 ksLMPCh**. Co ważne wytyczne nie ograniczą możliwości zastosowania inhibitorów TNF do chorych z ciężką postacią choroby [EULAR 2016]. Należy także podkreślić, iż w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych ACR/NPFG 2018 wskazano, iż zastosowanie inhibitorów TNF rekomendowane jest już w I linii leczenia chorych na ŁZS.

Chorzy na ŁZS niekwalifikujący się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego*, nie mogą dziś otrzymać w Polsce adalimumabu. Analiza obecnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje, iż aktualnie u tych chorych stosowany jest inny ksLMPCh lub terapia skojarzona lekami z tej grupy. Jak podkreślono powyżej, większość obecnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują [Matusiak 2012]. U chorych stosujących ksLMPCh uszkodzenie stawów w czasie 2 lat terapii występuje u około 47% chorych [NICE 2010]. **Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia często powoduje wystąpienie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności** [Matusiak 2012]. Nieoptymalna terapia u chorych na ŁZS wpływa także na wzrost kosztów pośrednich – kosztów zwolnień, wypadania z rynku pracy, kosztów prezenteizmu, ale także kosztów społecznych ponoszonych przez rodziny chorych [Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS]. **U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego* istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Niezaspokojona potrzeba leczenia w Polsce występuje także u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Prowadzenie leczenia biologicznego w ramach *Programu lekowego* wprowadza duże ograniczenia w dostępie do tej formy terapii. Przede wszystkim decyzja o zakwalifikowaniu chorego nie należy do

lekarza prowadzącego, tylko do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego, który powoływany jest przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Ponadto kryteria włączenia do *Programu lekowego* są bardzo restrykcyjne. Składając wniosek o przyznanie leczenia biologicznego należy udokumentować wcześniejszą terapię. Wymagany czas wcześniejszego leczenia oraz dawki stosowanych leków są sztywno określone (wymagane jest podanie dokładnej daty rozpoczęcia i zakończenia terapii). Stanowi to duży problem w przypadku chorych leczonych wcześniej w innych ośrodkach – brak możliwości wglądu w dokumentację leczenia [Teresiak-Mikołajczak 2019]. Często konieczne jest powtarzanie wcześniejszych terapii, co wiąże się także z niską satysfakcją chorych z otrzymanej pomocy lekarskiej. Należy także zauważyć, iż ksLMPCCh przypisywane mogą być przez lekarzy reumatologów, do których potrzebne jest posiadanie odpowiedniego skierowania, co także wpływa na wydłużenie czasu oczekiwania na rozpoczęcie skutecznej terapii, a co za tym idzie na powstawanie nieodwracalnych zmian stawowych i gorsze efekty terapeutyczne, ale także częstsze występowanie chorób współistniejących [Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS].

Na problem z dostępem chorych do leków biologicznych w ramach *Programu lekowego* wskazują także eksperci kliniczni. Podkreślają oni istnienie ograniczeń (głównie organizacyjnych) *Programu lekowego* np. kolejki chorych oczekujących do centrów leczenia biologicznego w celu kwalifikacji do odpowiedniego *Programu lekowego* [AOTMiT 2019a, AOTMiT 2019b].

Należy także zauważyć, iż kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* obejmują m.in. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Ponadto zgodnie z zapisami *Programu lekowego*, czas leczenia daną substancją czynną w ramach Programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. **Przerywanie skutecznego leczenia jest istotnym problemem dla chorych na ŁZS. W większości przypadków wiąże się z nawrotem choroby, większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych.** Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego* są obecnie **leczeni nieoptymalnie** (mogą oni otrzymać jedynie najlepsze leczenie wspomagające a ponownie **lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby.**

Przedmiotem niniejszej analizy jest objęcie refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (co najmniej 1 ksLMPCH), okazała się niewystarczająca. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej dla produktu leczniczego Hyrimoz® obejmuje kategorię A1 (*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*). Czas trwania terapii produktem leczniczym Hyrimoz® finansowanym w ramach Wykazu A1 nie będzie ograniczony czasowo.

Produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w leczeniu w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.*

5. Interwencja – adalimumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący adalimumabu na podstawie *ChPL Hyrimoz®* [ChPL Hyrimoz®].

Produkt leczniczy Hyrimoz® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 lipca 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Sandoz GmbH.

Lek Hyrimoz® dostępny jest w postaci:

- ⊕ roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu);
- ⊕ roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu).

Lek Hyrimoz® zawiera substancję czynną adalimumab i jest lekiem biopodobnym. Oznacza to, że lek Hyrimoz® jest bardzo podobny do innego leku biologicznego (zwanego także „lekiem referencyjnym”), który jest już dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej. Lekiem referencyjnym dla leku Hyrimoz® jest lek Humira®. Europejska Agencja Leków uznała, że zgodnie z wymogami Unii Europejskiej dotyczącymi leków biopodobnych lek Hyrimoz® jest porównywalny pod względem struktury, czystości i aktywności biologicznej do leku Humira® i jest w taki sam sposób dystrybuowany w organizmie [EPAR 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Hyrimoz®

Kod ATC¹¹	L04AB04 – leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α)
Działanie leku	Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego. 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 (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Hyrimoz® zarejestrowany jest w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.</p> <p>Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u chorych z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz® zarejestrowany jest także w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> * reumatoidalne zapalenie stawów; * młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych); * osiowa spondyloartropatia (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK); * łuszczyca; * łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; * ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych; * choroba Leśniowskiego-Crohna; * choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; * wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG); * zapalenie błony naczyniowej oka;

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>* zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz® dla chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u chorego, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Pełne instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach w ramach <i>Wykazu leków refundowanych</i> w kategorii dostępności refundacyjnej: <i>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Hyrimoz® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Hyrimoz® jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą. Chorzy leczeni produktem leczniczym Hyrimoz® powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta”. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hyrimoz®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica. Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® lub po jego zakończeniu.</p> <p>W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym produkt leczniczy Hyrimoz® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość).</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Hyrimoz®. Ze względu na hamujące działanie na TNFα, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p>Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych</p>

	<p>szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.</p> <p>Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W wyniku tego produkt leczniczy Hyrimoz[®] może być stosowany podczas karmienia piersią.</p> <p>Lek Hyrimoz[®] może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Hyrimoz[®] wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p><u>Produkt leczniczy Hyrimoz[®] oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych należy, wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz[®]. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Chorych, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz[®] wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu leczniczego Hyrimoz[®] należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia.</p> <p>Nosicielei HBV (wirus zapalenia wątroby typu B), którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Hyrimoz[®], przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV.</p> <p>Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczyką leczonych w przeszłości metodą PUVA (naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu), należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz[®].</p> <p>Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.</p> <p>Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Hyrimoz[®] u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.</p> <p>Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji</p>

	<p>alergiczej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Hyrimoz® i rozpocząć właściwe leczenie.</p> <p>W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.</p> <p>W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U chorych otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Hyrimoz® u pacjentów z łagodną niewydolnością serca. Lek Hyrimoz® jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca.</p> <p>Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Hyrimoz® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Programu lekowego leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32.; Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.; Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; Programu lekowego leczenie ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B.36.; Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40) B.47.</i> [Obwieszczenie MZ].</p> <p>Szczegółowy opis <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> przedstawiono w Załączniku 10.1.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Hyrimoz®

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab)^{12,13} w leczeniu w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące

¹² poszukiwano także rekomendacji wydanych dla referencyjnego produktu leczniczego dla leku Hyrimoz® tj. dla leku Humira®

¹³ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊕ AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- ⊕ CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊕ HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊕ NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊕ PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- ⊕ SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 1 dokument wydany w 2018 roku przez HAS dla produktu leczniczego Hyrimoz® oraz 6 dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje dla leku Humira®.

W dokumencie wydanym przez HAS dla produktu leczniczego Hyrimoz® wskazano, że adalimumab (produkt leczniczy Hyrimoz®) jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh była niewystarczająca. Komisja uznała, iż rzeczywista korzyść ze stosowania leku Hyrimoz® w rozpatrywanym wskazaniu jest identyczna jak w przypadku leku Humira®.

Dla leku Humira® odnaleziono 6 rekomendacji wydanych przez zagraniczne organizacje. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Zalecono w nich stosowanie adalimumabu u dorosłych chorych na aktywne ŁZS, u których odpowiedź na poprzednio stosowane LMPCh była niewystarczająca (co najmniej 1 LMPCh – SMC, PBAC HAS; co najmniej 2 ksLMPCh – NICE; co najmniej 3 ksLMPCh lub chorzy z przeciwwskazaniami bądź nietolerancją tych leków – CADTH).

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Dodatkowe informacje
Adalimumab (Hyrimoz®)	HAS 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywnym i postępującym ŁZS, wykazujący niedostateczną odpowiedź na wcześniejszą terapię LMPCh	Adalimumab (produkt leczniczy Hyrimoz®) jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh była niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab spowalnia postęp uszkodzeń strukturalnych stawów obwodowych mierzonych za pomocą radiografii u chorych z symetrycznymi wielostawowymi postaciami choroby i poprawia funkcjonowanie chorego. Komisja uznała, iż rzeczywista korzyść ze stosowania leku Hyrimoz® w rozpatrywanym wskazaniu jest identyczna jak w przypadku leku Humira®.
Adalimumab (Humira®)	HAS 2010		Dorośli chorzy z aktywnym i postępującym ŁZS, wykazujący niedostateczną odpowiedź na wcześniejszą terapię LMPCh	Adalimumab (produkt leczniczy Humira®) jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh była niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab spowalnia postęp uszkodzeń strukturalnych stawów obwodowych mierzonych za pomocą radiografii u chorych z symetrycznymi wielostawowymi postaciami choroby i poprawia funkcjonowanie chorego.
	NICE 2010		Dorośli chorzy z aktywnym ŁZS, wykazujący niedostateczną odpowiedź na co najmniej 2 ksLMPCh, podawane w monoterapii lub w skojarzeniu	Adalimumab jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią ŁZS spełniających poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zapalenie stawów obwodowych z ≥3 tkliwymi stawami i ≥3 obrzękniętymi stawami oraz; ⊕ niedostateczna odpowiedź na co najmniej 2 ksLMPCh, podawane w monoterapii lub w skojarzeniu.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Dodatkowe informacje
	AWMSG 2006		Dorośli chorzy na ŁZS	Adalimumab (produkt leczniczy Humira®) powinien być dostępny do stosowania w ramach NHS Walii w leczeniu chorych na ŁZS. Lek powinien być stosowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i pod nadzorem lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorych na ŁZS. Lek powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami wskazanymi w aktualnych wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego odnoście terapii inhibitorem TNF u osób dorosłych chorych na ŁZS.
	CADTH 2006		Chorzy z aktywną postacią ŁZS, wykazujący niedostateczną skuteczność terapii NLPZ i co najmniej 3 ksLMPCh lub chorzy z przeciwwskazaniami bądź nietolerancją tych leków	CADTH rekomenduje stosowanie adalimumabu u chorych na aktywną postać ŁZS spełniających wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • obecność co najmniej 3 aktywnych i tkliwych stawów; • nieskuteczność terapii z zastosowaniem NLPZ oraz nieskuteczność co najmniej 3 poprawnie przeprowadzonych terapii ksLMPCh (np. sulfasalazyną, metotreksatem, cyklosporyną leflunomidem) lub przeciwwskazania bądź nietolerancja tych leków.
	PBAC 2006		Aktywne ŁZS o ciężkim stopniu nasilenia	Na podstawie analizy minimalizacji kosztów w opinii PBAC adalimumab jest nie gorszy niż etanercept w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu chorych na ŁZS. Ograniczenie stosowania ADA powinno być jak najbardziej zbliżone do ograniczenia wskazanego w przypadku etanerceptu, biorąc pod uwagę różnice w stosowanych schematach dawkowania.
	SMC 2005		Dorośli z aktywnym i postępującym ŁZS, u których odpowiedź na poprzednio stosowane LMPCh jest niewystarczająca.	Adalimumab (produkt leczniczy Humira®) jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Szkocji w leczeniu aktywnego i postępującego ŁZS u dorosłych, u których odpowiedź na poprzednio stosowane LMPCh jest niewystarczająca.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Dodatkowe informacje
				Adalimumab łagodzi objawy zapalenia stawów i łuszczycy oraz może spowolnić uszkodzenie stawów u chorych z aktywnym ŁZS.

Źródło: opracowanie własne

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab)¹⁵ stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych.

Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
M.in. adalimumab	Opinia Rady Przejrzystości	2019 [Opinia 2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2010 [REK 2010]
		2009 [REK 2009]

W rekomendacji wydanej przez Prezesa AOTMiT w 2009 roku pozytywnie zaopiniowano zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu m.in. produktu leczniczego adalimumab (Humira®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów.

W 2010 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych ponownie zarekomendował zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. Rekomendacja opracowana została na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2010 r. (pismo znak: MZ-PL-460-9735-97/BRB/10)³, którego załącznik stanowił zmodyfikowany projekt programu. Załączona wersja terapeutycznego programu zdrowotnego „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”, wprowadzała względem programu, który stanowił odniesienie dla rekomendacji nr 1/2009, szereg zmian, które zostały szczegółowo przedstawione w Stanowisku Rady Konsultacyjnej.

¹⁴ w tym również stanowiska

¹⁵ poszukiwano także rekomendacji wydanych dla referencyjnego produktu leczniczego dla leku Hyrimoz® tj. dla leku Humira®

W Opinii wydanej w 2019 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne wprowadzenie zmian polegających na ujednoczeniu czasu oceny monitorowania oraz skuteczności leczenia dla wszystkich leków w Programie lekowym B.35 „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”. Zakres proponowanych zmian obejmował zmianę czasu monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla wszystkich leków stosowanych w Programie na odpowiednio 3 i 6 miesięcy.

Szczegółowy opis odnalezionych dokumentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych na ŁZS

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
M.in. adalimumab	Opinia 2019	Pozytywna	ŁZS	<p>Opinia: „Rada Przejrzystości uznała za zasadne wprowadzenie zmian polegających na ujednoczeniu czasu oceny monitorowania oraz skuteczności leczenia dla wszystkich leków w programie lekowym B.35 „<i>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>.”</p> <p>Uzasadnienie: „Zakres proponowanych zmian obejmuje zmianę czasu monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla wszystkich leków stosowanych w programie na odpowiednio 3 i 6 miesięcy. (...) Proponowane zmiany znajdują uzasadnienie organizacyjne, są zgodne z europejskimi rekomendacjami EULAR, a zasadność ich wprowadzenia została potwierdzona przez ekspertów”.</p>
	REK 2010	Pozytywna	ŁZS	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „<i>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Zasadność finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α (stanowiących główną składową kosztową w projekcie rekomendowanego programu) w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, była już przedmiotem rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Po zapoznaniu się z przyjętym w dn. 19.10.2009 r. przez Radę Konsultacyjną Stanowiskiem nr 8/3/19/20091, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 1/20092 z dnia 19 października 2009 r. uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Niniejsza rekomendacja opracowana została na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2010 r. (pismo znak: MZ-PL-460-9735-97/BRB/10)3, którego załącznik stanowił zmodyfikowany projekt programu. Załączona wersja terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wprowadza względem programu, który stanowił odniesienie dla rekomendacji nr 1/2009, szereg zmian, które zostały szczegółowo przedstawione w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 74/22/2010. Leki anty-TNF-α wymienione w rekomendacji nr 1/2009 Prezesa, charakteryzują się udowodnioną skutecznością w leczeniu łuszczycowego</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność leków anty-TNF- α jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR”.
M.in. adalimumab	REK 2009	Pozytywna	ŁZS	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR. Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczna oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.”</p>

Źródło: opracowanie własne

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 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 2011] 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.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdziale z opisem odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na ŁZS oraz informacje wskazane w rozdziale opisującym aktualną praktykę kliniczną w Polsce, uznano iż w leczeniu chorych na ŁZS stosowane są:

- ⊕ **niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. diklofenak, ibuprofen, naproksen)** – w I linii leczenia u chorych u których rozpoznano aktywne łuszczykowe zapalenie stawów o łagodnym przebiegu, bez niekorzystnych czynników rokowniczych;
- ⊕ **glikokortykosteroidy** (m.in. metylopredyzolon, prednizon, triamcynolon) podawane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych – dodatkowo, jako leczenie uzupełniające;
- ⊕ **ksLMPCh** – stosowane są jeśli u chorego z obwodową postacią ŁZS nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po zastosowaniu terapii NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane tych leków. Mogą być także stosowane w I linii leczenia w przypadku ŁZS o dużej aktywności (tj. kiedy obecne są niekorzystne czynniki rokownicze). Jako leczenie z wyboru preferowany jest **metotreksat** (podawany w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, stosuje się **leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę A** (należy jednak uwzględnić jej toksyczność). W niektórych przypadkach prawdopodobnie stosowane mogą być także **sole złota** czy **azatiopryna**, ale ich wpływ na zmiany

██████████ Szczegółowe wyniki badania ankietowego znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Chory, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego* z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do *Programu lekowego*, jest włączany do leczenia w ramach *Programu lekowego* bez kwalifikacji. Chory jest włączany do **ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.**

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Jak wskazano w rozdziale 3.1, w ramach wskazanej populacji docelowej można wyróżnić następujące grupy chorych:

- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – **populacja A**;
- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym** – **populacja B**;

- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, **wykazujący skuteczność terapii adalimumabem w ramach Programu lekowego i spełniający kryteria wyłączenia z Programu lekowego** z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach *Programu lekowego* uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego – **populacja C**.

Populacja A obejmuje zatem chorych u których uprzednio zastosowano co najmniej 1 ksLMPCh. W związku z powyższym komparatorem dla analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji chorych nie są leki zalecane do stosowania przed podaniem pierwszego ksLMPCh (tj. NLPZ i glikokortykosteroidy). Ponieważ populacja A obejmuje chorych niekwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego*, komparatorem dla adalimumabu w rozpatrywanej populacji chorych nie są także bLMPCh finansowane w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (tj. etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, sekukinumab).

Analiza wytycznych klinicznych oraz aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (co najmniej 1 ksLMPCh) okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* stosowany jest inny ksLMPCh lub terapia skojarzona lekami z tej grupy.

Uznano, iż komparatora dla adalimumabu w populacji A nie stanowią sole złota (produkt leczniczy Tauredon® (aurotiojabłczan sodu) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski), hydroksychlorochina (lek nie jest obecnie

finansowany ze środków publicznych w Polsce¹⁷), pochodne witaminy A (retinoidy¹⁸) oraz psolareny¹⁹ (leki te finansowane są w leczeniu łuszczycy) [Obwieszczenie MZ, Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje komparatorami dla leku Hyrimoz® (adalimumab) w populacji A są więc ksLMPCh tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Populacja B obejmuje dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. W ramach aktualnej praktyki klinicznej, obecnie w tej populacji chorych stosowane są leki finansowane w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* tj.:

- ⊕ inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol);
- ⊕ bLMPCh ukierunkowany na szlak IL-17 (sekukinumab).

Uznano więc iż komparatorem dla leku Hyrimoz® (adalimumab) w populacji B są leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab).

Populacja C obejmuje chorych spełniających kryteria wyłączenia z *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* z uwagi na czas trwania

¹⁷ W *Rekomendacji nr 33/2018* Prezes AOTMiT zarekomendował wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających hydroksychlorochinę m.in. we wskazaniu RZS [REK 33/2018]

¹⁸ Zgodnie z treścią *Obwieszczenia MZ* acytretyna finansowana jest w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Lek Acitren® i lek Neotigason® wskazane są odpowiednio do stosowania m.in. w leczeniu opornej na leczenie postaci łuszczycy i w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp oraz w ciężkiej postaci łuszczycy i ciężkich zaburzeniach rogowacenia skóry [ChPL Acitren®, ChPL Neotigason®]

¹⁹Zgodnie z treścią *Obwieszczenia MZ* lek Oxsoralen® finansowany jest w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Lek ten jest zarejestrowany w leczeniu bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej (jako część tzw. terapii PUVA) [ChPL Oxsoralen®]

leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż u chorych, u których konieczne jest zaprzestanie podawania adalimumabu z powodu utrzymującej się niskiej aktywności choroby lub osiągnięcia maksymalnego dozwolonego czasu leczenia daną substancją czynną w ramach *Programu lekowego* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego (tj. 18 miesięcy) stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (ksLMPCh).

Komparatorem dla leku Hyrimoz® (adalimumab) w populacji C jest więc zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) tj. ksLMPCh.

6.1. Opis komparatorów

W niniejszym rozdziale na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych* przedstawiono opis substancji wskazanych jako komparatory dla adalimumabu w rozpatrywanej populacji docelowej.

Tabela 6
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
ksLMPCh						
Metotreksat (np. Methotrexat-Ebewe®)	Leki przeciwnowotworowe; antymetabolity; analogi kwasu foliowego Kod ATC: L01BA01	7.10.2009 r. Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu, w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA.	M.in. ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów), czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych, ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy	Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podana podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg.	Finasowanie w ramach: Wykazu D, Wykazu C (Załącznik C 41) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe; wskazania pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu, bezpłatny
Leflunomid (np. Arava®)	Selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA13	25 lipiec 2013 r. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu i wykazuje	W leczeniu dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz chorych z	W artropatii łuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w	Finansowanie w ramach: Wykazu D oraz w ramach Wykazu A: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów,

			właściwości antyproliferacyjne.	aktywną postacią artropatii łuszczycowej	jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę.	wskazanie pozarejestryjne: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu Poziom odpłatności: ryczałt
Sulfasalazyna (np. Salazopyrin EN®)	Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu amino-salicylowego Kod ATC: A07E C01	01.03.2001 r. Pfizer Europe MA EEIG	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Stosuje się ją w celu zahamowania stanów zapalnych, zwłaszcza błony śluzowej jelit, i w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów	Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)	W RZS zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dojelitowe dwa razy na dobę. Zaleca się rozpocząć leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać	Finasowanie w ramach Wykazu D, w ramach Wykazu A: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestryjne), finansowanie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt lub 30%
Cyklosporyna (np. Cycloid®)	Selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, Kod ATC: L04AD01	09.06.2010 r. Apotex Europe B.V.	Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który	M.in. leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy, leczenie ciężkiej łuszczycy u chorych, u których	W RZS przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli	Finansowanie w ramach Wykazu C (Załącznik C 10) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień

			u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc.	konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane	działanie kliniczne nie jest wystarczające, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie więcej niż 5 mg/kg mc. na dobę.	wydania decyzji, wskazania pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alportaz białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek Poziom odpłatności: ryczałt lub bezpłatnie
Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)	Leki immunosupresyjne - inne Kod ATC: L 04 AX01	08.11.1974 r. Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.	Mechanizm działania obejmuje: uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn; ewentualne blokowanie grup –SH przez alkilację; hamowanie licznych	W chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów,	Lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe,

			<p>szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej; uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.</p>	<p>zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, przewlekła oporna plamica małopłytkowa. Azatioprynę stosuje się, gdy:</p> <p>choroby te są odporne na kortykosteroidy, kortykosteroidy są przeciwwskazane lub konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.</p>	<p>zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej</p>	<p>wskazania pozarejestracyjne: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL -z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL,</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu</p>
<p>Chlorochina (np. Arechin®)</p>	<p>Leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny;</p>	<p>26.11.1960 r. Pabianickie Zakłady</p>	<p>Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w</p>	<p>M.in. reumatoidalne zapalenie stawów różne postacią rumieniowatego,</p>	<p>W RZS zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę.</p>	<p>Finansowanie w ramach Wykazu D oraz Wykazu A: we wszystkich</p>

	Kod ATC: P01BA01	Farmaceutyczne Polfa S.A.	kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.	postać układowa, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy		zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazanie pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, porfiriaskórna późna Poziom odpłatności: 30%
bLMPC_h						
Adalimumab (np. Humira®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04	08.09.2003 r. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	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	Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca, łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych,	ŁZS: Zalecane dawkowanie wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia.	Finasowanie w ramach: Wykazu B: <1>B.35.; leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym <2>B.36.; leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa <3>B.33.; leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i

			migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).	choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie błony naczyniowej oka.	Należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u chorego, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.	młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym <4>B.47. leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej <5>B.32. leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna Poziom odpłatności: bezpłatny
Etanercept (np. Enbrel®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa Kod ATC: L04AB01	03.02.2000 r. Pfizer Europe MA EEIG	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.	Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów (u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby), osiowa spondyloartropatia, łuszczycy zwykła (plackowata), łuszczycy zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży	Podanie we wstrzyknięciu podskórnym. Łuszczycowe zapalenie stawów: zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg leku lub 50 mg raz w tygodniu.	Finasowanie w ramach: Wykazu B: <1>B.33. leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <2>B.35. leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <3>B.36. leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; <4>B.47. leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej Poziom odpłatności: bezpłatny

<p>Infliksymab (np. Remicade®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa) Kod ATC: L04AB02</p>	<p>13.08.1999 r. Janssen Biologics B.V.</p>	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa.</p>	<p>Łuszczykowe zapalenie stawów (w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca), reumatoidalne zapalenie stawów, Choroba Crohna u dorosłych, Choroba Crohna u dzieci i młodzieży, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca</p>	<p>Infliksymab należy podawać dożylnie. Łuszczykowe zapalenie stawów: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu B: <1>B.33. leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <2>B.35. leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <3>B.36. leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; <4>B.47. leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej; <5>B.32. leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna; <6> B.55. leczenie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
<p>Golimumab (Simponi®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-alfa)</p>	<p>01.10.2009 r. Janssen Biologics B.V.</p>	<p>Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów (w</p>	<p>Produkt leczniczy Simponi® należy podawać podskórnie. Łuszczykowe zapalenie stawów: Dawka 50 mg raz w miesiącu, tego</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu B: <1>B.35. leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <2>B.33. leczenie</p>

	Kod ATC: L04AB06		przeźłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa, zapobiegając wiązaniu się TNF-alfa z jego receptorami.	leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca), spondyloartropatia osiowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego	samego dnia każdego miesiąca.	reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <3>B.36. leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztyniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Poziom odpłatności: bezpłatny
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF alfa) Kod ATC: L04AB05	01.10.2009 r. UCB Pharma S.A	Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF alfa i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji równą 90 pM. TNF alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF alfa (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF alfa w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 <i>in vitro</i>), ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa.	Reumatoidalne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów (w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca).	<u>Dawka nasycająca:</u> Zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu leczniczego Cimzia® w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. <u>Dawka podtrzymująca:</u>	Finasowanie w ramach: Wykazu B: <1>B.33. leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <2>B.35. leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <3>B.36. leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztyniającego zapalenia stawów kręgosłupa; <4>B.82. leczenie certolizumabem pegol chorych z ciężką, aktywną postacią

					<p>Po dawce początkowej w łuszczycowym zapaleniu stawów, dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie. W przypadku odpowiedzi klinicznej można rozważyć dawkę alternatywną (400 mg co 4 tyg.). Należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p>	<p>spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZKS.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
<p>Sekukinumab (Cosentyx®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny Kod ATC: L04AC10</p>	<p>15.01.2015 r. Novartis Europharm Limited</p>	<p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, 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. Sekukinumab dociera do skóry w</p>	<p>Łuszczycza plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów (w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.</p>	<p>Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu B: <1>B.35. leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; <2>B.36. leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; <3>B.47. leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej;</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

			klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia.			
--	--	--	---	--	--	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, 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).

Celem leczenia chorych na ŁZS jest:

- ⊕ uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji;
- ⊕ poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie chorym powrotu do pełnej aktywności życiowej;
- ⊕ zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych;
- ⊕ ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ŁZS [NFZ 2012].

Na stronie EMA odnaleziono *Wytyczne dotyczące prowadzenia badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorych na ŁZS* [EMA 2006].

W wytycznych tych wskazano, iż w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na ŁZS należy przeprowadzić ocenę skuteczności terapii w następujących domenach:

- ⊕ aktywność choroby w obrębie stawów obwodowych – w celu oceny aktywności choroby w obrębie stawów stosuje się głównie kryteria ACR. U chorych na ŁZS stosowane są także kryteria PsARC. Ocena odpowiedzi reumatologicznej na podstawie kryteriów PsARC jest akceptowalnym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych;

- ⊕ jakość życia związana ze stanem zdrowia – obniżenie jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów oceniane jest najczęściej np. na podstawie kwestionariusza DLQI lub kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja),
- ⊕ ocena funkcjonowania fizycznego – preferowana jest ocena na podstawie kwestionariusza samodzielnie wypełnianego przez chorego. Stosuje się w tym celu kwestionariusz HAQ;
- ⊕ ocena strukturalnego uszkodzenia stawów – w celu ocen uszkodzeń strukturalnych należy przeprowadzić ocenę radiograficzną (zdjęcia radiologiczne, USG);
- ⊕ ocena zmian skórnych – dostępne są różne zwalidowane metody, wybór zależy od typu zmian łuszczycowych, rozmiaru zmian czy obecności łuszczycy paznokci. Stosuje się np. skalę PASI oraz wskaźnik BSA;
- ⊕ ocena nasilenia bólu – w celu określenia intensywności bólu stosowana jest skala VAS;
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych – w celu oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych stosuje się wskaźnik MASES (wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych);
- ⊕ biologiczna ocena stanu zapalnego – np. ocena na podstawie wskaźnika CRP;
- ⊕ ocena ogólna aktywności choroby – ocena wykonywana jest przez chorego lub lekarza np. na podstawie skali VAS;
- ⊕ zmęczenie – u chorych na ŁZS ważnym parametrem oceny aktywności choroby jest zmęczenie. Wpływa ono w istotny sposób na samopoczucie chorego i jest związane z aktywacją cytokin zapalnych. Do oceny nasilenia zmęczenia wykorzystuje się najczęściej skalę VAS lub bardziej złożone metody takie jak skalę FACIT-F [EMA 2006, Krajewska-Włodarczyk 2012].

W przypadku populacji C tj. chorych u których konieczne jest przerwanie skutecznego leczenia ADA, zasadnym wydaje się także ocena punktów końcowych dotyczących częstości występowania i czasu do wystąpienia nawrotu choroby.

Szczegółowy opis wskazanych powyżej narzędzi stosowanych u chorych na ŁZS w celu monitorowania przebiegu choroby oraz oceny skuteczności stosowanego leczenia przedstawiono szczegółowo w Załączniku 10.2.

W zakresie oceny bezpieczeństwa wytyczne EMA (Europejska Agencja Leków) zalecają ocenę specyficznych działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania

oceniającego leku, ocenę tworzenia przeciwciał i przedstawienie danych dotyczących długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa badanego leku [EMA 2006].

Biorąc pod uwagę cele leczenia chorych na ŁZS oraz zalecenia odnośnie prowadzenia badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorych na ŁZS, w ramach analizy klinicznej dla ocenianej interwencji w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);
- ⊕ remisja choroby;
- ⊕ nawrót choroby;
- ⊕ jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);
- ⊕ aktywność choroby (np. wskaźnik DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS);
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*);
- ⊕ ocena zapalenia palców (*dactylitis*);
- ⊕ liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- ⊕ nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);
- ⊕ nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS);
- ⊕ nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);
- ⊕ nasilenie stanu zapalnego (np. wskaźnik CRP);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (m.in. 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) 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 najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim

czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych (do których należy ŁZS) wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

W *Wytycznych 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.

8. 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 komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016],

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 [Rozporządzenia MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1. [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.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia

nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1 [Higgins 2011].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ADA oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

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

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Etap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.</p> <p><u>W ramach wskazanej populacji docelowej można wyróżnić następujące grupy chorych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – populacja A; • dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> – populacja B; • dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>, <u>wykazujący skuteczność terapii adalimumabem</u> w ramach <i>Programu lekowego</i> i spełniający kryteria wyłączenia z <i>Programu lekowego</i> z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach <i>Programu lekowego</i> uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w <i>Programie lekowym</i> przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego – populacja C. <p>Komentarz (1): w przypadku populacji A do analizy włączane będą jedynie badania, w których podano informację umożliwiającą jednoznaczne określenie czy chorzy uczestniczących w badaniu odpowiadają populacji docelowej tzn. nie będą w analizie uwzględniane badania, w których nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych włączonych do badania (brak informacji na temat niewystarczającej odpowiedzi na uprzednio stosowane LMPCh).</p> <p>Komentarz (2): w przypadku populacji B i C do analizy włączane będą jedynie badania, w których podano informację umożliwiającą jednoznaczne określenie czy chorzy uczestniczących w badaniu odpowiadają populacji docelowej (chorzy kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego</i>) tzn. nie będą w analizie uwzględniane badania, w których nie wskazano danych nt. wcześniejszego leczenia u chorych</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, osoby zdrowe</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	włączonych do badania (brak informacji na temat utrzymywania się choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Uwzględniane nie będą także badania, w których przedstawione dane nie wskazują, iż w badaniu uczestniczą chorzy, u których występuje aktywna i ciężka postać ŁZS ²⁰ .	
Interwencja	<p><u>Adalimumab</u> Zgodnie z ChPL Hyrimoz®, zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz® dla chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Hyrimoz® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).</p>	Inna niż wymieniona.

²⁰ Spełnienie kryterium odnośnie obecności aktywnej i ciężkiej postaci choroby określane będzie na podstawie wskaźników dostępnych w badaniu (zgodnie z treścią obowiązującego *Programu lekowego* aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów: (1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC: liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; (2) wg DAS 28: wartość DAS 28 – większa niż 5,1; (3) wg DAS: wartość DAS – większa niż 3,7; (4) u chorych z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: PASI większe niż 10 oraz DLQI większe niż 10 oraz BSA większe niż 10 (program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniastych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1 Programu);

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ²¹	<p>Populacja A: ksLMPCh tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej.</p> <p>Populacja B: bLMPCh finansowane obecnie w ramach <i>Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów</i> (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab).</p> <p>Populacja C: Zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) tj. ksLMPCh. Szczegółowy opis komparatorów przedstawiono w rozdziale 6.1.</p>	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
Punkty końcowe	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p> <p>Punkty końcowe <u>kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa</u> ocenianej interwencji tj. m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); ⊗ remisja choroby; ⊗ nawrót choroby; ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); ⊗ aktywność choroby (np. wskaźnik DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS, osiągnięcie minimalnej aktywności choroby); ⊗ ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>); ⊗ ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); ⊗ liczba opuchniętych i tkliwych stawów; ⊗ nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); ⊗ nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS); ⊗ nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT); ⊗ nasilenie stanu zapalnego (np. stężenie CRP); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, wzorców leczenia (ang. <i>treatment patterns</i>), wytrwałości w stosowaniu leków i czynników na nią wpływających (ang. <i>persistence</i>).

²¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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 ²²)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie, spełniających kryteria włączenia do analizy w ramach danej populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Etap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); aktywność choroby (np. wskaźnik DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS); ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych (<i>enthesitis</i>); ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); liczba opuchniętych i tkliwych stawów; nasielnie zmian skórnych (ocena w skali PASI); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, wzorców leczenia (ang. <i>treatment patterns</i>), czasu kontynuacji leczenia (ang. <i>drug survival</i>), wytrwałości w stosowaniu leków i czynników na nią wpływających (ang. <i>persistence</i>).

²² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS); ⊕ nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT); ⊕ nasilenie stanu zapalnego (np. wskaźnik CRP); ⊕ profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²³ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla adalimumabu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są:

- ⊕ 2 randomizowane badania kliniczne w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem ksLMPCh – populacja A (badanie *Genovese 2007* [Genovese 2007] i badanie *OPAL Broaden* [Mease 2017]);

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

- ⊕ Otwarte, randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem etanerceptu i infliksymabu – populacja B (badanie *Atteno 2010* [Atteno 2010]);
- ⊕ badania jednoramienne (zarówno eksperymentalne jak i obserwacyjne np. badanie *Hellman 2019* [Hellman 2019], badanie *ACCLAIM* [Gladman 2010] czy badanie *Teoli 2012* [Teoli 2012]).

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Hyrimoz® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Hyrimoz® (adalimumab) względem zdefiniowanego komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenia MZ 2012].

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany wykonany od podstaw model (model wykonany *de novo*) przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hyrimoz® (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. 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 Hyrimoz® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego (Załącznik B.35.)*. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

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

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w przedstawionym wskazaniu w ramach *Wykazu A1*.

10. Załączniki

10.1. Program lekowy leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

B.35. LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby, 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (z wyłączeniem testu lateksowego); morfologia krwi; płytki krwi (PLT); odczyn Biernackiego (OB); aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); aminotransferaza alaninowa (AlAT); stężenie kreatyniny w surowicy; stężenie białka C-reaktywnego (CRP); badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; obecność antygenu HBs; przeciwciała anty-HCV; obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); EKG z opisem; badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroiliitis - u pacjentów z postacią osiową.

<p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt, b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt. <p>4) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> 1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC: <ul style="list-style-type: none"> – liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 		<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 120 dniach (\pm 14 dni) i 210 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji</p>
--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> - liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozcięgien podeszwowych) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>albo</p> <p>2) wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 <p>albo</p> <p>3) wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS – większa niż 3,7. <p>4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI większe niż 10 oraz - DLQI większe niż 10 oraz - BSA większe niż 10 <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgnistych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z</p>		<p>internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

<p>zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych</p>		
---	--	--

<p>dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:</p> <p>a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych 		
---	--	--

<p>oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <ul style="list-style-type: none"> – po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) terapii sekukinumabem osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, <p>b) wg DAS 28 lub DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, – po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$; <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia, b) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$. 		
---	--	--

<p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż czterech leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu. <p>5. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących; 3) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego; 		
--	--	--

<p>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p> <p>6. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 7 niniejszego programu. 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku. 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 częstości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego. 5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności 		
---	--	--

<p>choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.</p> <p>7. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do programu, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby. 3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 		
--	--	--

10.2. Skale i kwestionariusze stosowane w celu oceny chorych na ŁZS

10.2.1. Kryteria ACR

Kryteria ACR, przeznaczone do oceny chorych na RZS, uznano również za adekwatne w ocenie chorych na ŁZS [Kavanaugh 2006].

Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:

- ⊕ ogólna aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊕ ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza;
- ⊕ natężenie bólu w ocenie chorego;
- ⊕ stopień niesprawności HAQ;
- ⊕ poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).

Poprawa kliniczna i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70% [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Jako najmniejsza, istotna klinicznie zmianę wyniku dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].

10.2.2. Kryteria PsARC

Kryteria PsARC obejmują ogólną ocenę chorego dotyczącą aktywności choroby i ogólną ocenę lekarza dotyczącą aktywności choroby ocenianych w pięciostopniowej skali Likerta (gdzie 1 = brak aktywności, 2 = łagodna, 3 = umiarkowana, 4 = duża, 5 = bardzo duża) oraz ocenę bólu stawów (w całkowitym indeksie oceniającym 68 lub 78 stawów) i obrzęku stawów (w całkowitym indeksie oceniającym 66 lub 76 stawów) w skali czteropunktowej (od 0 do 3 pkt) [Krajewska-Włodarczyk 2012, Kavanaugh 2006].

Za odpowiedź na leczenie przyjmuje się poprawę o jeden punkt w ocenie aktywności przez chorego i lekarza oraz zmniejszenie o 30% lub więcej w ocenie bólu i obrzęku stawów. Warunki odpowiedzi są spełnione, gdy chory osiąga poprawę w 2 z 4 ocen, w tym, co najmniej jedna dotyczy bólu lub obrzęku stawów [Krajewska-Włodarczyk 2012, Kavanaugh 2006].

Kryteria PsARC pozwalają jedynie na ogólną ocenę stanu klinicznego i nie służą do oceny nasilenia łuszczycy. Najmniejsza zmiana wyniku dla kryteriów PsARC istotna klinicznie nie jest znana [CADTH 2018].

10.2.3. Kwestionariusz DLQI

Obniżenie jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów oceniane jest najczęściej za pomocą kwestionariusza DLQI. Kwestionariusz ten przeznaczony jest dla chorych powyżej 16 r.ż. Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczą problemów występujących w ciągu ostatniego tygodnia. Oceniany jest wpływ objawów skórnych na funkcjonowanie chorego i jego decyzje warunkowane nasileniem dolegliwości. Odpowiedź na każde pytanie, w zależności od stopnia dolegliwości, oceniana jest w skali od 0 do 3 punktów. Wynik końcowy stanowi sumę wszystkich punktów i wynosi 0-30 punktów. Wynik w zakresie 0-1 pkt, oznacza normalną jakość życia, od 2 do 5 pkt, oznacza nieznacznie obniżoną jakość życia, od 6 do 10, oznacza umiarkowanie obniżoną jakość życia, wynik w zakresie od 11 do 20 punktów oznacza mocno obniżoną jakość życia a od 21 do 30 pkt oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Kwestionariusz DLQI stanowi najczęściej stosowane oraz zwalidowane narzędzie w ocenie chorych z łuszczycą, które wykorzystywane jest również w badaniach, w których uczestniczyli chorzy na ŁZS [Mease 2005].

10.2.4. Kwestionariusz FACIT-F

Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na ŁZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT tj. FACIT-F.

Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych. Ocena nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności jest samodzielnie wykonywana przez chorego. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni

w skali od 0 do 4 pkt., przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o mniejszym zmęczeniu u chorego [FACIT].

Kwestionariusz FACIT-F został zwalidowany w grupie chorych na ŁZS w badaniu prowadzonym w Toronto. Wykazano dobrą korelację kwestionariusza ze skalą oceny zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*), wykazując wysoką wewnętrzną spójność, wiarygodność metodą testu powtórnego, a także spójność kryteriów oraz walidacji konstrukcji [Wong 2012].

10.2.5. Kwestionariusz HAQ

Ogólny stan zdrowia chorego oceniany jest za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia (HAQ). Kwestionariusz ten służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [Azevedo 2015, Bruce 2003].

Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach skali HAQ jest wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii (ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, utrzymywanie higieny, zasięgu, chwytu i aktywności) dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi przyznając od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność [Azevedo 2015, Bruce 2003, CADTH 2018]. Warto zwrócić uwagę, iż wskaźnik HAQ-DI koncentruje się na niepełnosprawności fizycznej i może nie być odpowiedni w ocenie chorych z przewagą objawów skórnych [CADTH 2018].

Wskaźnik HAQ-DI jest narzędziem zwalidowanym. Za najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku w populacji chorych na ŁZS uznaje się zmianę od 0,13 do 0,35 pkt. [CADTH 2018].

10.2.6. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Polska wersja kwestionariusza została zwalidowana w grupach chorych kardiologicznych oraz chorych

leczonych w Klinice Nerwic w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- ⊕ funkcjonowanie fizyczne;
- ⊕ ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego;
- ⊕ dolegliwości bólowe;
- ⊕ ogólne poczucie zdrowia;
- ⊕ witalność;
- ⊕ funkcjonowanie społeczne;
- ⊕ ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;
- ⊕ poczucie zdrowia psychicznego [Tylka 2009].

Powyższe wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Punktacja została przedstawiona poniżej:

- ⊕ wymiar fizyczny jakości życia – wskaźniki: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103;
- ⊕ wymiar psychiczny jakości życia – wskaźniki: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68;
- ⊕ indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) – maksymalna liczba punktów: 171 [Tylka 2009].

Za istotną klinicznie różnicę, która świadczy o zmianie jakości życia, uważa się zmianę o 2,5-5 lub więcej punktów w obrębie jednej domeny [Krajewska-Włodarczyk 2012, CADTH 2018].

10.2.7. Skala PASI

Ocena nasilenia zmian łuszczycowych skóry oraz rodzaju zmian dokonywana jest powszechnie za pomocą skali PASI. Jest ona szczególnie często stosowana do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych. Wartości mogą wahać się od 0 pkt, przy braku zmian skórnych, do 72 pkt, przy najcięższej postaci skórnej [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Do obliczenia wyniku konieczne jest określenie rodzaju zmian skórnych: rumienia, stwardnienia – grubości blaszek łuszczycowych i łuszczenia w 4 obszarach ciała (głowa,

kończyny górne, tułów, kończyny dolne) stanowiących odpowiednio 10%, 20%, 30% i 40% całkowitej powierzchni ciała. Nasilenie zmian skórnych określone jest odpowiednią wartością liczbową od 0 do 4 (gdzie 0 – nieobecne zmiany, 1 – nieznaczne, 2 – umiarkowane, 3 – znaczne, 4 – ekstremalne). Stopień zajęcia powierzchni ciała punktuje się od 0 do 6 (0 – brak zmian skórnych, 1 – powierzchnia zajętej skóry poniżej 10%, 2 – zajęta powierzchnia między 10-29%, 3 – 30-49%, 4 – 50-69%, 5 – 70-89%, 6 – powyżej 90%) [CADTH 2018, Krajewska-Włodarczyk 2012].

Redukcja wyniku na skali PASI o 75% stanowi uznany przez FDA punkt odniesienia w badaniach klinicznych prowadzonych w łuszczycy. PASI75 definiowane jest jako uzyskanie co najmniej 75-procentowej poprawy PASI względem wyniku początkowego [CADTH 2018].

Skala PASI jest narzędziem zwalidowanym. Za minimalną istotną klinicznie zmianę uznaje się uzyskanie PASI75 [CADTH 2018].

10.2.8. Skala VAS

10.2.8.1. Ocena nasilenia bólu

Skala VAS stosowana jest w celu określenia intensywności bólu. Skala ta składa się z poziomej lub pionowej linii o wartościach od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból trudny do zniesienia [Hawker 2011].

Chorzy są proszeni o zaznaczenie na poziomej linii odpowiedniego poziomu odczuwania bólu w dniu wizyty. Za minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku uznaje się zmianę o co najmniej 10 mm [CADTH 2018].

10.2.8.2. Ocena aktywności choroby przez chorego lub przez lekarza

Ogólna ocena aktywności choroby według chorego mierzona jest na podstawie skali VAS, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby [Krajewska-Włodarczyk 2012].

10.2.9. Wskaźnik BSA

Procentowe zajęcie powierzchni ciała przez tarczki łuszczycowe określane jest przez BSA. Wyróżniono następujące stopnie zaawansowania łuszczycy:

-
- ⊕ stopień lekki przy zajęciu skóry poniżej 5%,
 - ⊕ umiarkowany przy zajęciu skóry w 5-20%,
 - ⊕ umiarkowany – zaawansowany, gdy procent chorobowo zmienionej skóry wynosi 20-30%, lub mniej, gdy zajęte są ręce lub stopy,
 - ⊕ zaawansowany – zajęcie skóry powyżej 30% [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Za punkt odcięcia określający łuszczycę o umiarkowanym nasileniu uznaje się BSA >3%. W badaniach klinicznych w ŁZS, chorzy z BSA >3% są często definiowani w celu oceny skuteczności leczenia u chorych z istotnym zajęciem skóry [Mease 2017a].

10.2.10. Wskaźnik DAS

Wskaźnik DAS-28 służy do pomiaru stopnia nasilenia objawów choroby w określonym czasie w oparciu o następujące kryteria:

- ⊕ liczba tkliwych stawów (28 stawów);
- ⊕ liczba obrzękniętych stawów (28 stawów, bez stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu biodrowego lub stawów poniżej kolana);
- ⊕ stężenie białka CRP;
- ⊕ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego.

Wskaźnik DAS-28 obliczany jest na podstawie wzoru:

$0,555 \times \sqrt{\text{liczba bolesnych stawów}} + 0,282 \times \sqrt{\text{liczba obrzękniętych stawów}} + 0,7 \times \ln \text{OB} + 0,0142 \times \text{ocena ogólnego stanu zdrowia przez chorego w oparciu o 100-milimetrową analogową skalę VAS}$ [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Wskaźnik DAS28 powyżej 5,1 oznacza wysoki stopień aktywności choroby a wynik poniżej 3,2 oznacza niski stopień aktywności choroby. Wynik poniżej 2,6 oznacza remisję kliniczną [Krajewska-Włodarczyk 2012].

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

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6 i 4.1

11. Spis tabel

Tabela 1. Podtypy ŁZS w zależności od stopnia nasilenia choroby	32
Tabela 2. Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji.....	43
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Hyrimoz®	68
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje.....	73
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla adalimumabu stosowanego w leczeniu chorych na ŁZS	78
Tabela 6 Charakterystyka komparatorów	86
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	102
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	125

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystość nr 136/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tauredon®, 2013, 1-4
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2019a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Xeljanz, tofacitinibum, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN: 5907636977100 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. « Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) », http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6057-99-2019-zlc (data dostępu: 20.08.2019 r.)
AOTMiT 2019b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Taltz, Ixekizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, EAN: 5909991282950 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)" http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6059-100-2019-zlc (data dostępu: 20.08.2019 r.)
Attenu 2010	Attenu M., Peluso R., Costa L. i in., Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs., Clin Rheumatol. 2010 Apr; 29 (4): 399-403
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy, Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2) : 126-131
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., The Stanford Health Assessment Questionnaire : Dimensions and Practical Applications, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1 : 20 : 1-6
CADTH 2018	CADTH Common drug review, Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz), August 2018, 1-111
ChPL Acitren®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren®, http://www.sunfarm.pl/library/2018/05/24/152715666228.pdf (data dostępu: 5.08.2019 r.)
ChPL Anapran EC®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anapran EC® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Anapran_EC_tabl_dojeit_250mg.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Arava®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava® http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Leflunomide_medac_15mg.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
ChPL Arechin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin® http://leki.urpl.gov.pl/files/38_Arechin.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Cycloid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cycloid® http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Cycloid_kaps_mk_50_mg_16879.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
ChPL Dexamethasone Krka®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone Krka® http://leki.urpl.gov.pl/files/38_DexamethasoneKrka_05mg_tabl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Diclac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diclac_roztw_do_wstrzyk_domies_25_mg_ml_75_mg_3_ml.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Diprophos®	Charakterystyka produktu leczniczego Diprophos® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf (data dostępu: 31.07.2019 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 31.07.2019 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Encorton_tabl_1mg.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Ibuprofen Hasco®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Hasco® http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Ibuprofen_Hasco_kaps_mk_200_mg_17862.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Ketoprofen-SF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoprofen-SF® http://leki.urpl.gov.pl/files/29_KetoprofenSF50mgml.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Kyntheum®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyntheum®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Medrol_tabl_16mg.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Meloxicstad®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meloxicstad® http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Meloxicstad_tabl_15_mg_11985.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
ChPL Nabuton VP®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nabuton VP® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Nabuton_VP_tabl_500_mg_9624.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Neotigason®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®, http://leki.urpl.gov.pl/files/37_Neotigason_kaps_x2.pdf (data dostępu: 5.08.2019 r.)
ChPL Orencia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Otezla®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/anx_130395_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Oxsoralen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxsoralen®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Oxsoralen_kap_mie.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Polcortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/42_Polcortolon.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remisima-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 31.07.2019 r.)
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, http://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/product/pdf/stelara_chpl_14.09.17_ii058.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/xeljanz_annexes_approved_27.06.2019_chpl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
EMA 2006	European Medicines Agency, Guideline On Clinical Investigation Of Medicinal Products For The Treatment Of Psoriatic Arthritis, 2006, 1-10
EPAR 2018	EMA, Hyrimoz (adalimumab), EMA/375064/2018, 2018, 1-3
FACIT	FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, https://www.facit.org/facitorg/questionnaires (data dostępu : 17.07.2019 r.)
Genovese 2007	Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T. i in., Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy., J Rheumatol. 2007 May; 34 (5): 1040-50
Gladman 2010	Gladman D., Sampalis J.S., Illouz O., Guérette B., Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study., J Rheumatol. 2010 Sep;37 (9): 1898-906
Gottlieb 2008	Gottlieb A., MD, Korman N.J., MD, Gordon K.B. i in., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics, J Am Acad Dermatol 2008, (58): 851-864
GUS 2018	GUS, Baza demografia, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (data dostępu : 27.07.2019 r.)
Hawker 2011	Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., Measures of Adult Pain, Arthritis Care & Research 2011, 63 (11): 240-252
Helliwell 2005	Helliwell P., Taylor W., Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis, Annals of the Rheumatic Diseases 2005;64:ii3-ii8

Referencja	Opis bibliograficzny
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu 8.05.2019 r.)
Husni 2017	Husni E. M., Merola J. F., Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis Psychosocial burden in PsA. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017
Kavanaugh 2006	Kavanaugh A., Fransen J., Defining remission in psoriatic arthritis, Clin Exp Reumatol 2006, 24 (Suppl 43): S83-S87
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 7.05.2019 r.)
Krajewska-Włodarczyk 2012	Krajewska-Włodarczyk M., Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, Poznań 2012, 1-129
Lee 2010	Lee S., Mendelson A., Sarnes E. The Burden of Psoriatic Arthritis A Literature Review from a Global Health Systems Perspective. P&T, 2010 (35) 680-690
Malinowski 2016	Malinowski K., Kawalec P., Koszty utraconej produktywności pacjentów z zapalnymi schorzeniami stawów w Polsce, 2016, 1-18
Matusiak 2012	Matusiak Ł., Szepietowski J., Jakość życia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, Przegl Dermatol 2012, 99, 637–646
Mease 2005	Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Tylor W.J., Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials, Ann Rheum Dis 2005, 64 (Suppl II) 49-54
Mease 2017	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis., N Engl J Med. 2017 Oct 19; 377 (16): 1537-1550
Mease 2017a	Mease P.J., Karki C., Palmer J.B. i in., Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry, J Rheumatol First Release 2017, 44 (8): 1151-1158
MSD 1995	MSD MANUAL Urban nd Partner reed. Robert Berkow, Wroclaw 1995
NFZ 2012	NFZ, Załącznik nr 49 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku, 2012, 1-19
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
OCEBM 2009	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Levels of Evidence, March 2009, https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ (data dostępu: 30.07.2019 r.)
OCEBM 2011	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Levels of Evidence, 2011, http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf (data dostępu: 18.07.2019 r.)
Protokół 2019	Protokół Nr 123 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 26 czerwca 2019 roku, http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoły-z-posiedzen,9.html (data dostępu : 30.07.2019 r.)
REK 33/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja 33/2018 z dnia 11 maja 2018 r. w sprawie wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Plaquenil i Quensyl (...), 2018, 1-25
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Referencja	Opis bibliograficzny
Samoliński 2015	Samoliński B. i in., Konstruktywni. Zdrowie, aktywność i zdolność do pracy, https://www.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/dokumenty/institute/Konstruktywni_Zdrowie_aktywnosc_i_zdolnosc_do_pracy.pdf (data dostępu : 30.07.2019 r.)
Sokolik 2015	Sokolik R., Poradnik dla pacjentów – Łuszczycowe zapalenie stawów, 2015, 1-36
Stanowisko 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, 2009 1-3
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Teoli 2012	Teoli M., Zangrilli A., Chimenti M.S. i in., Evaluation of clinical and ultrasonographic parameters in psoriatic arthritis patients treated with adalimumab: a retrospective study, Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 823854
Teresiak-Mikołajczak 2019	ISB Zdrowie, Chorzy z łuszczycą mają (ciągle) ograniczony dostęp do leczenia biologicznego, https://www.isbzdrowie.pl/2019/01/chorzy-z-luszczycy-maja-ciagle-ograniczony-dostep-do-leczenia-biologicznego/ (data dostępu: 18.07.2019 r.)
Tylka 2009	Tylka J, Piotrowicz R., Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. Kardiologia Polska 2009, 67: 1166-1169
Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS	Wypowiedź prezes Unii Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS, https://www.medexpress.pl/pacjenci-z-luszczycy-licza-ze-nowy-rok-zapewni-poprawe-ich-trudnej-sytuacji/69271 (data dostępu: 18.07.2019 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
UWPLDORP	Urządowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2019 r., http://bip.urpl.gov.pl/biuletyn-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych (data dostępu: 18.07.2019 r.)
Veale 1994	Veale D., Rogers S. Fitzgerald O., Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis., Br J Rheumatol. 1994 Feb;33 (2):133-8
Wong 2012	Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Int J Rheumatol. 2012; 2012: 839425
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR NPF 2018	American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation, American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, Arthritis & Rheumatology 2018, Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5–32
AWMSG 2006	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Use of adalimumab (Humira®) within NHS Wales, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/6 (data dostępu: 18.07.2019 r.)
CADTH 2006	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC Final Recommendation – Adalimumab, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira_Resubmission_Nov29-06.pdf (data dostępu: 18.07.2019 r.)
EULAR 2016	European League Against Rheumatism, European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, 2016, Ann Rheum Dis 2016;75:499–510

Referencja	Opis bibliograficzny
GRAPPA 2015	Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., i in., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015
HAS 2010	Haute Autorité de Santé, Commission De La Transparence Avis 05 mai 2010 HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf (data dostępu: 18.07.2019 r.)
HAS 2018	Haute Autorité de Santé, Commission De La Transparence Avis 5 septembre 2018, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17184_HYRIMOZ_INS_Avis2_CT17184.pdf (data dostępu: 18.07.2019 r.)
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence, Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA199], 2010, https://www.nice.org.uk/guidance/ta199 (data dostępu: 18.07.2019 r.)
Opinia 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 2019/2019 z dnia 22 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzania zmian w programie lekowym B.35., 2019, 1-2
PBAC 2006	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Adalimumab, pre-filled syringe, 40 mg per 0.8 mL, Humira®, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/adalimumab.pdf (data dostępu: 18.07.2019 r.)
REK 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 1/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 października 2009 r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego, 2009, 1
REK 2010	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 38/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 października 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego, 2010, 1-4
SIR 2017	Marchesoni A., Olivieri I., Salvarani C. i in., Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology, Clinical and Experimental Rheumatology 2017, 35 (6): 991-1010
SMC 2005	Scottish Medicines Consortium, Adalimumab 40mg pre-filled syringe for subcutaneous injection, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1196/adalimumab_humira_218-05.pdf (data dostępu: 18.07.2019 r.)
SSR 2018	Torre Alonso J.C., del Campo Tetecha P.D., Almodovar R. i in., Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on Treatment and Use of Systemic Biological and Non-biological Therapies in Psoriatic Arthritis, Reumatol Clin 2018, 14 (5): 254-268
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatologia 2016; supl. 1: 22–25