



IGNORANTIA NOCET

Ilumetri[®] (tyl-drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

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:
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 5.12.2019 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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny – łuszczycza.....	15
3.1. Wybór populacji docelowej	15
3.2. Definicja.....	15
3.3. Etiologia i patogenezza	16
3.4. Rozpoznanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	18
3.5.2. Rokowanie i powikłania	20
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	20
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	24
3.7.2. Rekomendacje AOTMiT	83
4. Interwencja – tylindakizumab.....	96
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tylindakizumabu.....	99
4.1.1. Rekomendacje zagraniczne	99

5. Komparatory	103
5.1. Opis komparatorów	104
6. Efekty zdrowotne	112
7. Rodzaj i jakość dowodów	113
8. Kierunki analiz	115
8.1. Analiza kliniczna	115
8.2. Analiza ekonomiczna	117
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	118
9. Załączniki	119
9.1. Projekt Programu lekowego	119
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	128
10. Spis tabel	129
11. Bibliografia	130

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD-NPF	ang. <i>American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMA	ang. <i>American Medical Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Medyczne
amp-strz.	ampułko-strzykawka
antyHBc	przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu klasy IgM w wirusowym zapaleniu wątroby typu B
antyHbs	przeciwciała przeciwko HbsAg
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów
BB-UVB	ang. <i>broad band-UVB</i> – szerokozakresowe UVB
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BRO	brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
C1q	ang. <i>complement component 1q</i> – element 1q układu dopełniacza
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CHF	ang. <i>congestive heart failure</i> – przewlekła niewydolność serca
CHO	ang. <i>chinese hamster ovarv</i> – (linia komórkowa) jajnika chomika chińskiego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyA	cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
Fcy	receptor Fcy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
FDLQI	ang. <i>Family Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik oceniający jakość życia osób będących rodziną pacjentów dermatologicznych
FSD	ang. <i>French Society of Dermatology</i> – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnika filtracji kłębuszkowej
GKS	glikokortykosteroidy
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
GUS	guselkumab
HAART	ang. <i>highly active antiretroviral therapy</i> – wysoce aktywna terapia przeciwretrowirusowa
HbsAg	antygen Hbs, białko powierzchniowe znajdujące się na powierzchni wirusa zapalenia wątroby typu B
HBV DNA	ang. <i>hepatitis B virus DNA</i> – materiał genetyczny (DNA) wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV RNA	ang. <i>hepatitis C virus RNA</i> – materiał genetycznego (RNA) wirusa zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-C*06	allel obecny w ludzkim genomowym DNA
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość
IFN-γ	interferon gamma
IgG1/k	immunoglobulina G1 kappa
IgG4	immunoglobulina G4
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
kg	kilogram
LTBI	ang. <i>latent tuberculosis infection</i> – utajone zakażenie gruźlicą
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
MED	ang. <i>minimal erythema dose</i> – minimalna dawka rumieniowa
MET	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
mg	miligram
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
miRNA	ang. <i>mikro-ribonucleic acid</i> – mikro-kwas rybonukleinowy
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Skrót	Rozwinięcie
ml	mililitr
MPD	ang. <i>minimal phototoxic dose</i> – minimalna dawka fototoksyczna
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NF-κB	kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nm	nanometr
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
p19	podjednostka p19 cytokiny interleukiny
p40	podjednostka p40 cytokiny interleukiny
P450	cytochrom P450
p55	receptor p55
p75	receptor p75
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> – Program Świadczeń Farmaceutycznych
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>subcutaneous</i> – podskórze
SEK	sekukinumab
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
Th	limfocyty T pomocnicze
TIL	tylindakizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
Treg	limfocyty T regulatorowe
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab

Skrót	Rozwinięcie
UV	ang. <i>Ultra-Violet</i> – promieniowanie ultrafioletowe
UVA	ang. <i>Ultra-Violet-A</i> – promieniowanie ultrafioletowe A
UVB	ang. <i>Ultra-Violet-B</i> – promieniowanie ultrafioletowe B
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
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* (nazywanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem analizy problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ilumetri® (TIL, tylindakizumab), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

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

- ⊗ populacja, 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).

POPULACJA

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ilumetri® populację docelową stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do leczenia układowego. Parametrami zawężającymi populację

docelową są szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia określone zapisami Programu lekowego.



Problem zdrowotny

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

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

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

Aktualne postępowanie medyczne

Spośród rozważanych terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w Polsce aktualnie finansowane są:

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

W polskiej praktyce klinicznej, leczenie dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą rozpoczyna się od podania leków miejscowych. W przypadku niepowodzenia takiego leczenia

stosuje się niebiologiczne leki systemowe (metotreksat, retinoidy, cyklosporynę) lub fotochemioterapię.

Kolejnym etapem leczenia, stosowanym w przypadku niepowodzenia terapii systemowej, jest stosowanie leków biologicznych. Chorzy, którzy byli uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami systemowymi, takimi jak metotreksat (co najmniej 3 miesiące w monoterapii w dawce co najmniej 15 mg/tydzień), retinoidy (co najmniej 2 miesiące w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę), cyklosporyna (co najmniej 3 miesiące w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę) lub fotochemioterapia (co najmniej 3 miesiące), spełniający kryteria umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby, mogą zostać włączeni do *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*. Leczenie w tym programie aktualnie oparte jest na zastosowaniu jednego z 6 dostępnych leków biologicznych: infliksymabu adalimumabu, etanerceptu (umiarkowana lub ciężka postać choroby) oraz ustekinumabu, sekukinumabu lub iksekizumabu (ciężka postać choroby).

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie tyltrakizumab (Ilumetri®) stosowany w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zalecane dawkowanie TIL to 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 12 tygodni. W przypadku pewnej grupy chorych (np. wysokie obciążenie chorobą, masa ciała ≥ 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność. Lek podawany jest w postaci iniekcji podskórnej.

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej są leki biologiczne refundowane aktualnie w ramach *Programu leczenia łuszczycy plackowatej* (ADA, INF, ETA, UST, SEK i IKS).

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

Efekty zdrowotne

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

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

Istotne jest uwzględnienie przewlekłego charakteru analizowanego problemu zdrowotnego, co determinuje potrzebę przedstawienia wyników zarówno w krótkim, jak i jak najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach niniejszej analizy zostanie przeprowadzona seria przeglądów systematycznych mających na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

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

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa tylindakizumabu względem wybranych komparatorów finansowanych w Polsce w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Ilumetri® (tyltrakizumab) u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. 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 tyltrakizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tyltrakizumabu w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [Wytyczne AOTMiT]*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla produktu leczniczego tyltrakizumab (Ilumetri®), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, 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* 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 – łuszczyca

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla tylindakizumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Ilumetri® [ChPL Ilumetri®]*, stanowią dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do terapii ogólnoustrojowej. Parametrami zawężającymi populację docelową są szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia określone zapisami Programu lekowego.

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

3.2. Definicja

Łuszczyca (ICD-10¹: L.40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu, charakteryzującą się hiperproliferacją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile [Zeng 2017].

Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych waha się od 0,51% do 11,43% populacji, u dzieci – od 0 do 1,37%, i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby [Zeng 2017]. Najwięcej zachorowań na łuszczycę obserwuje się u osób rasy białej (w szczególności u mieszkańców Europy północnej), najmniej wśród Azjatów oraz Inuitów. Łuszczyca występuje z taką samą częstością u obu płci, choroba może się manifestować w każdym wieku [Wielowieyska -Szybińska 2012].

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

Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy [Wielowieyska–Szybińska 2012].

Łuszczycyca nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie [Wielowieyska–Szybińska 2012].

3.3. Etiologia i patogeneza

Zgodnie z aktualną wiedzą łuszczycyca jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowym podłożu. Za powstanie zmian łuszczycowych odpowiadają liczne czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe [Zeng 2017].

Zidentyfikowano gen odpowiedzialny za predyspozycję do zachorowania na łuszczycę u ludzi rasy kaukaskiej – HLA-Cw*06², zlokalizowany na chromosomie szóstym, w obrębie kompleksu MHC³. Badania genetyczne wykazały istnienie trzech genetycznych ścieżek podatności na łuszczycę, związanych z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów Th⁴17, Th2 oraz czynnika NF-κB⁵. Geny obecne we wspomnianych ścieżkach zaangażowane są w procesy zapalne, proliferację naskórka oraz funkcjonowanie bariery naskórkowej [Szczerkowska-Dobosz 2011].

Poza czynnikami genetycznymi istotną rolę w rozwoju łuszczycy odgrywają czynniki epigenetyczne. Rolą czynników epigenetycznych jest umożliwienie odmiennej ekspresji genów w różnych typach komórek bez zmiany pierwotnej sekwencji DNA. Do czynników epigenetycznych zalicza się modyfikacje białek histonowych, hipermetylację DNA, ekspresję miRNA. Decydującą rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa aktywowanie osi IL⁶-12/Th1/IFN-γ⁷ oraz Th17/IL-23. Istnieją przypuszczenia, że IL-12 oddziałując na naiwne limfocyty T indukuje odpowiedź Th1, natomiast IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną, pobudza dojrzewanie i aktywność Th17 a także zapewnia utrzymanie odpowiednio dużej puli komórek pamięci. W

² HLA-Cw*06 – allel obecny w ludzkim genomowym DNA

³ MHC, ang. Major Histocompatibility Complex – główny układ zgodności tkankowej

⁴ Th – limfocyty T pomocnicze

⁵ NF-κB – kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny

⁶ IL – interleukina

⁷ IFN-γ – interferon gamma

przebiegu łuszczycy obserwuje się również nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów Treg⁸, których rolą jest niszczenie limfocytów autoreaktywnych. Dodatkowo wiadomo, że keratynocyty łuszczycowe są w większym niż prawidłowe komórki stopniu odporne na apoptozę, przez co są rozpoznawane przez układ odpornościowy jako antygenowo obce i dodatkowo nasilają reakcję autoimmunologiczną. Istnieją też dowody potwierdzające udział superantygenów bądź urazów mechanicznych naskórka w patogenezie łuszczycy. Na skutek urazu lub ekspozycji na superantygen następuje poliklonalna aktywacja limfocytów T, które następnie rozpoznają autoantygeny naskórkowe, prowadząc do reakcji autoimmunologicznej [Owczarczyk–Saczonek 2014].

Do czynników środowiskowych mogących wpływać na indukcję łuszczycy zalicza się styl życia, infekcje, czynniki psychiczne oraz stosowane leki.

Czynniki związane ze stylem życia i zwiększające ryzyko rozwoju łuszczycy zalicza się przede wszystkim otyłość oraz palenie papierosów [Lee 2018]. Z kolei ze względu na zdolność wywoływania silnej odpowiedzi immunologicznej, istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy mają infekcje bakteryjne i wirusowe. Zakłada się, że białka niektórych bakterii i wirusów działają jak „superantygen” aktywujący dużą ilość limfocytów T lub stymulujący reakcję autoimmunologiczną. Największe znaczenie w promowaniu rozwoju łuszczycy przypisuje się infekcjom bakteriami *Staphylococcus*, *Streptococcus* [Owczarczyk–Saczonek 2014].

Nie bez znaczenia jest również stosowanie określonych grup leków - łuszczycy może rozwinąć się w odpowiedzi na stosowanie między innymi litu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwmalarycznych, beta-blokerów oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny [Lee 2018].

Ponadto osoby chore na łuszczycę przeżywają trudności emocjonalne związane z przebiegiem choroby, w wielu przypadkach izolują się od społeczeństwa, co przekłada się na wysoki procent zachorowań na depresję w tej grupie (w zależności od źródła od 10 do 62% chorych). Zły stan psychiczny przekłada się z kolei na zaostrzenie objawów łuszczycy, co jeszcze bardziej pogarsza sytuację. Odgrywa on kluczową rolę w rozwoju i przebiegu łuszczycy, wpływając na układ immunologiczny oraz prowokując aktywację limfocytów T. Z

⁸ Treg – limfocyty T regulatorowe

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

3.4. Rozpoznanie

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy to:

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

Najczęściej występujący typ łuszczycy to **łuszczycę plackowata**, która stanowi 80 – 90% przypadków) typ łuszczycy. Charakterystyczny objaw to duże, wyraźnie odgraniczone od zdrowej skóry, rumieniowate zmiany o średnicy od 1 do kilkunastu centymetrów. Zmiany mogą występować na ograniczonej powierzchni skóry, mogą też jednak pokrywać większość ciała osoby chorej. Wykwity w łuszczycy plackowatej mają kształt okrągły lub owalny, najczęściej lokalizują się na owłosionej skórze głowy, tułowi, pośladkach, kończynach – zwłaszcza w

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

Pozostałe typy łuszczycy to:

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

Schorzeniem często współwystępującym z łuszczycą jest łuszczycowe zapalenie stawów. Występuje ono u około 25% chorych na łuszczycę. Zazwyczaj ŁZS⁹ jest wtórne do zmian występujących na skórze, zdarzają się jednak przypadki ŁZS niepoprzedzone manifestacją objawów skórnych łuszczycy [Wielowieyska–Szybińska 2012].

⁹ ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Badania wskazują na fakt współistnienia innych schorzeń, które nieleczone mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Do chorób układowych mogących występować w powiązaniu z łuszczycą należą m.in. cukrzyca, nadciśnienie, wrzodziejące zapalenie jelit czy choroba Leśniewskiego – Crohna. Istnieją również doniesienia o współistnieniu łuszczycy i zespołu metabolicznego (zespół schorzeń obejmujący otyłość brzuszną, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzycę typu 2) [Wielowieyska–Szybińska 2012].

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

Ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia chorób współistniejących z łuszczycą aktualnie obowiązujące zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego wskazują, że łuszczycą powinna być traktowana jak ogólnoustrojowy proces zapalny, natomiast do obowiązków dermatologa należy nie tylko leczenie zmian skórnych, ale troska o odpowiednią diagnostykę i monitorowanie chorób współistniejących ze stanem podstawowym chorego. Dodatkowym faktem przemawiającym za koniecznością kontroli w kierunku schorzeń towarzyszących łuszczycy są dowody naukowe wskazujące na obniżoną skuteczność leczenia biologicznego w przypadku braku kontroli współistniejących chorób metabolicznych [PTD 2018 część I].

3.5.3. Monitorowanie postępu choroby

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

PASI¹⁰ (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych – określa nasilenie rumienia, grubość zmian skórnych oraz ich rozległość

¹⁰ PASI, ang. *psoriasis area and severity index* – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych

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

BSA¹¹ (ang. *Body Surface Area*) – skala oceniająca powierzchnię ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe. BSA wykorzystuje regułę dziewiątek (podział ciała na 11 stref, z których każda odpowiada 9% powierzchni ciała, 1% przypada na krocze), lub założenie, że zajęty obszar szacowany jest względem wielkości dłoni chorego, odpowiadającej 1% powierzchni ciała. BSA to skala o dobrej powtarzalności lecz niskiej odtwarzalności. BSA nie powinna być stosowana jako jedyna skala do oceny nasilenia łuszczycy ze względu na fakt, że nie uwzględnia ona morfologii zmian.

DLQI¹² (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych. DLQI jest najpowszechniej stosowaną skalą służącą do oceny jakości życia osób chorych na choroby dermatologiczne, w tym na łuszczycę. Kwestionariusz składa się z 10 pytań oceniających wpływ choroby na różne sfery życia chorego, punktowanych w skali od 0 (najmniejszy wpływ) do 3 (bardzo duży wpływ). Końcowy wynik DLQI to suma wszystkich punktów. Wynik powyżej 21 punktów oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia chorego [Bożek 2016].

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

¹¹ BSA, ang. *body surface area* – skala do oceny powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę

¹² DLQI, ang. *dermatology life quality index* – wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

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

Szacunkowa częstość występowania łuszczycy w Polsce wynosi ok. 2% [Kaszuba 2016]. Niektóre źródła podają, że choroba ta dotyczy nawet 3% populacji [Borzęcki 2018, GIS 2019]. Choroba dotyka głównie osób w wieku od 41 do 60 lat. W latach 2008–2015 odnotowano także wyraźny wzrost liczby chorych na łuszczycę leczonych w warunkach szpitalnych. Może to być spowodowane niepowodzeniem leczenia ambulatoryjnego, częstszym wdrażaniem terapii ogólnoustrojowej oraz większymi oczekiwaniami chorych dotyczącymi efektów leczenia [Borzęcki 2018].

U około 2/3 chorych łuszczycy ma przebieg łagodny, u pozostałych chorych rozwijają się łuszczycy u nasileniu ciężkim (łuszczycowe zapalenie stawów, erytrodermia łuszczycowa, łuszczycy krostkowa). Początek, przebieg i obraz kliniczny łuszczycy mogą być różne i często zależą od czynników genetycznych, immunologicznych, wieku, płci oraz uwarunkowań środowiskowych. U 10-30% chorych z łuszczycą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które może prowadzić do inwalidztwa [Kaszuba 2016].

Według danych MZ z 2016 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosiła 50,1 tys. przypadków. Współczynnik rejestrowanej zapadalności na 100 tys. ludności wynosił 130,5 a współczynnik rejestrowanej chorobowości na 100 tys. ludności wynosił 1,7 tys.

Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2016 wynosiła 634,7 tys. osób¹³ [MPZ 2018].



Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

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

Choroby dermatologiczne, w tym łuszczycyca, mają negatywny wpływ na jakość życia nie tylko osoby chorej, ale i jej najbliższego otoczenia. Wykazano, że współczynnik FDLQI¹⁴ oceniający jakość życia osób należących do rodziny osób cierpiących na choroby dermatologiczne różni się znacząco od wyników osób nie mających wśród najbliższych chorych na choroby skórne. Wartość FDLQI zależna jest od DLQI i wzrasta (świadcząc o niższej jakości życia) wraz z pogarszającym się stanem chorego. Zarówno wśród chorych na łuszczycę, jak i osób z ich najbliższego otoczenia obserwuje się podwyższony w stosunku do populacji ogólnej poziom lęku i częstość występowania stanów depresyjnych. Szczególnie mocne nasilenie stanów lękowych i pogorszenie jakości życia obserwowano w rodzinach zmagających się z łuszczycą skóry głowy lub okolic narządów płciowych. Aktualnie panuje przekonanie, że łuszczycyca powinna być traktowana jako schorzenie wpływające negatywnie na jakość życia nie tylko

¹³ chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2014. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich chorych, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 roku

¹⁴ FDLQI, ang. *Family Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik oceniający jakość życia osób będących rodziną pacjentów dermatologicznych

osoby chorej, lecz także jej najbliższych. Z tego powodu zaleca się holistyczne podejście do choroby, obejmujące również opiekę psychologiczną nad chorym oraz jego rodziną [Martinez-Garcia 2014].

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich sposób finansowania w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

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

Nie przedstawiono wytycznych GRAPPA (ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów) z 2015 roku, ponieważ ich autorzy wskazali, że nie są one odpowiednie dla populacji chorych, u których występuje tylko łuszczycyca plackowata lub tylko młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Nie przedstawiano również opisu zaleceń na podstawie jednego z dokumentów opublikowanych przez AAD-NPF (ang. *American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation* – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy), ponieważ ograniczał się on wyłącznie do przedstawienia szczegółowych informacji na temat stosowania fototerapii w leczeniu łuszczycy, co nie stanowi głównego celu niniejszej analizy. Zalecenia dotyczące stosowania fototerapii zostały przedstawione na podstawie dokumentu *AAD-NPF 2019* zawierającego ogólne zalecenia dla wszystkich rodzajów terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹⁵	Rok wydania	Cel
AAD-NPF	2019	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
	2019a	Leczenie łuszczycy u chorych z chorobami współistniejącymi
FSD 2019	2019	Stosowanie terapii systemowych w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych
NICE	2017	Leczenie łuszczycy ¹⁶
BAD	2017	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	2017a	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lekami biologicznymi
	2017b	Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej
Gisondi 2017	2017	Leczenie systemowe łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
EDF/EADV/IPC	2015 i 2017	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
AMA	2012	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
-------------	-------------	-----

¹⁵ AAD-NPF (ang. *American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation* – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy); FSD (ang. *French Society of Dermatology* – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne); NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii); BAD (ang. *British Association of Dermatologists* – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów); EDF (ang. *European Dermatology Forum* – Europejskie Forum Dermatologiczne); EADV (ang. *European Academy of Dermatology and Venereology* – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii); IPC (ang. *International Psoriasis Council* – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy); AMA (ang. *American Medical Association* – Amerykańskie Towarzystwo Medyczne)

¹⁶ wytyczne z 2012 roku, aktualizowane w 2017 roku

PTD ¹⁷	2018 (część II)	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	2018 (część I)	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu łagodnym

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

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

- ⊕ **leki miejscowe** – m.in. emolienty, miejscowo stosowane leki steroidowe, pochodne witamin E i A, polecane głównie jako terapia wspomagająca inne formy leczenia. Według Ekspertów NICE wybór odpowiedniej opcji terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak: preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania oraz umiejscowienie, a także rozległość zmian wymagających leczenia (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015, PTD 2018 część I, AMA 2012, NICE 2017, AAD-NPF 2019);
- ⊕ **fotokemioterapia z wykorzystaniem psoralenu (PUVA, ang. psoralen ultra-violet A)** – zalecana jest u chorych na łuszczycę plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, przed rozpoczęciem terapii lekami systemowymi (PTD 2018 część II, EDF/EADV/IPC 2017). Według wytycznych FSD 2019, stosowanie PUVA zalecane jest w przypadku chorych, u których występują rozległe zmiany łuszczycowe;
- ⊕ **leki stosowane systemowo:**
 - **cyklosporyna A** – lek zalecany jest wyłącznie w krótkotrwałym leczeniu, u chorych, którzy:
 - ⊕ wymagają nagłej lub krótkoterminowej kontroli choroby (np. przy zaostrzeniu choroby);
 - ⊕ chorują na łuszczycę dłoni i stóp;
 - ⊕ planują potomstwo (zarówno kobiety jak i mężczyźni), gdy terapia systemowa jest nieunikniona;
 - ⊕ oraz u wybranych chorych w leczeniu długoterminowym (NICE 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, FSD 2019, Gisondi 2017);

¹⁷ Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

- **metotreksat** – lek ten rekomendowany jest jako pierwsza linia leczenia systemowego (wykazuje mniejszą skuteczność niż cyklosporyna, jednak można go stosować przez długi czas, nawet do kilkudziesięciu lat (AMA 2012, FSD 2019, Gisondi 2017));
- **acytretyna** – lek pierwszego wyboru w łuszczycy krostkowej uogólnionej, który może być stosowany także u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ze względu na brak działania immunosupresyjnego, jako jedyny lek stosowany systemowo może być podawany w skojarzeniu z fototerapią, a także u chorych zakażonych wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności) (PTD 2018 część II);
- **fumaran dimetylu** – zalecany u dorosłych chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy były one przeciwwskazane lub nietolerowane (PTD 2018 część II, NICE 2017);
- **inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4, ang. *phosphodiesterase type 4 inhibitor*) (apremilast)** – polecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi (takimi jak: cyklosporyna, metotreksat, acytretna) czy fotochemioterapią okazało się nieskuteczne (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II, FSD 2019, Gisondi 2017);
- ⊗ **inhibitory TNF-alfa (leki biologiczne): adalimumab (ADA), etanercept (ETA) oraz infliksymab (INF)** – zalecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II, AAD-NPF 2019, Gisondi 2017). Według wytycznych AMA 2012, ADA oraz ETA mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu biologicznym, natomiast INF dopiero po niepowodzeniu innego leczenia biologicznego (AMA 2012);
- ⊗ **inhibitory IL-12, IL-17 oraz IL-23 (leki biologiczne): iksekizumab¹⁸ (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS) oraz tylindakizumabu (TIL)** – zalecane u chorych na łuszczycę

¹⁸ w europejskich wytycznych EDF/EADV/IPC nie wydano zaleceń dla IKS, w dokumencie podkreślono jednak, zostanie on uwzględniony przy następnej aktualizacji wytycznych

plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi (BAD 2017, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, NICE 2017, PTD 2018 część II, AAD-NPF 2019).

- ⊕ **inhibitory limfocytów T (leki biologiczne):** alefacept – zalecany u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (AMA 2012).

Wytyczne zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
Terapia miejscowa			
<i>AAD-NPF 2019</i>	Większość chorych z łuszczycą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego jest w stanie odpowiednio kontrolować chorobę wyłącznie za pomocą terapii miejscowej lub fototerapii. Jednak leki miejscowe stosowane samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią mogą być niewystarczające w leczeniu chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Dipropionian betametazonu (Diprophos®) [ChPL <i>Diprophos®</i>] jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów (w tym łuszczycy) reagujących na leczenie kortykosteroidami. Leczenie hormonalne kortykosteroidami jest uzupełnieniem terapii konwencjonalnej, jednak nie może jej zastępować.	Dipropionian betametazonu: poziom odpłatności: 50%. Kalcypotriol: poziom odpłatności: 30%. Tazaroten, takalcytol, takrolimus, pimekrolimus – brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy.
<i>PTD 2018 (część I)</i>	<p>Leki miejscowe znajdują zastosowanie przede wszystkim w leczeniu zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu. Preparatami miejscowymi należy leczyć chorych na <u>łuszczycę o łagodnym nasileniu</u> (PASI ≤10 pkt i BSA ≤10% oraz DLQI ≤10 lub PASI >10 pkt lub BSA >10% oraz DLQI ≤10), natomiast w przypadku <u>łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej</u> do leczenia miejscowego należy dołączyć fototerapię lub leczenie systemowe.</p> <p>Leki te powinny być także stosowane w przypadku resztkowych zmian łuszczycowych po leczeniu systemowym.</p> <p><u>W ramach terapii miejscowej łuszczycy plackowatej skóry nieowłosionej eksperci PTD rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pochodne witaminy D₃ (kalcipotriol, takalcytol) w monoterapii. W przypadku łącznego stosowania pochodnych witaminy D₃ i fototerapii najpierw należy wykonać zabieg naświetlania UV, gdyż promieniowanie to prowadzi do unieczynnienia D₃; ⊗ cygnolinę; ⊗ pochodne witaminy D₃ (kalcipotriol) w połączeniu z GKS (np. dipropionianem betametazonu) – uznawane za najbardziej skuteczne leczenie miejscowe; ⊗ leki keratolityczne (preparaty miejscowe zawierające mocznik, kwas salicyłowy lub siarkę) – wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek, które 	Tazaroten (Zorac®) [ChPL <i>Zorac®</i>] stosowany jest w miejscowym leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej (łuszczycy zwykłej), zajmującej nie więcej niż 10% powierzchni ciała.	

¹⁹ ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>utrudniają penetrację leków przeciwłuszczycowych w głąb zmian chorobowych, a tym samym mogą się przyczyniać do zmniejszenia skuteczności leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dziegcie, mogą być aplikowane na dużą powierzchnię skóry; ⊗ miejscowe GKS; ⊗ inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus) – w przypadku łuszczycy twarzy. <p>W trakcie miejscowej terapii łuszczycy pomocne może być także wspomagające stosowanie emolientów, które zmniejszają nasilenie złuszczenia, świąd oraz ogólnie przyczyniają się do lepszych wyników terapeutycznych.</p> <p>U chorych zaleca się również stosowanie leków złożonych, preparaty takie są rzadziej stosowane, co wpływa na poprawę przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich.</p> <p><u>W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pochodne witaminy D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z GKS (dipropionianem betametazonu) na podłożu żelowym; ⊗ GKS o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. <p>Zaleca się także, jako leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dziegcie w postaci szamponów (wspomagająco); ⊗ tazaroten w żelu; ⊗ spirytus cygnolinowy. <p><u>W przypadku łuszczycy twarzy, wedle rekomendacji PTD, należy leczyć za pomocą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus); ⊗ miejscowych GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe), w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem i lekiem przeciwgrzybiczym. <p>Jako leczenie alternatywne zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pochodne witaminy A (0,05% tazaroten); ⊗ pochodne witaminy D₃ (takalcytol, kalcypotriol). <p>W przypadku leczenia <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> wskazane jest podjęcie próby leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ lekami keratolitycznymi (głównie na początku terapii); ⊗ za pomocą silnych GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi (w razie potrzeby w okluzji); 	<p>Takalcytol (Curatoderm®) [ChPL Curatoderm®] stosowany jest w terapii postaci łagodnej i umiarkowanie ciężkiej łuszczycy zwykłej (plackowatej).</p> <p>Kalcypotriol (Daivobet® żel) [ChPL Davibet żel®] wskazany jest w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.</p> <p>Pimekrolimus (Elidel®) [ChPL Elidel®], takrolimus (Protopic®) [ChPL Protopic®] - wskazane w leczeniu atopowego zapalenia skóry.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ pochodnymi witaminy D₃ z silnymi GKS (w razie potrzeby w okluzji); ⊗ dziegciami w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi. <p>Podjęcie próby leczenia miejscowego wskazane jest również u chorych na <u>łuszczycę paznokci</u>, zwłaszcza przy zmianach paznokciowych o mniejszym nasileniu. Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ silnych GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi; ⊗ połączenia kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu. 		
<i>PTD 2018 (część II)</i>	<p>Wszyscy chorzy na łuszczycę leczeni systemowo powinni jednocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej, powoduje zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego, a także ogranicza częstość występowania działań niepożądanych.</p>		
<i>BAD 2017</i>	<p>Terapię miejscową u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się w skojarzeniu z fototerapią, lekami systemowymi oraz biologicznymi. Długookresowe leczenie terapią miejscową może być rozważone w przypadku niepowodzenia leczenia przy użyciu przynajmniej dwóch różnych leków biologicznych (siła rekomendacji: słaba).</p>		
<i>EDF/EADV/IPC 2015 i 2017</i>	<p>Leki miejscowe zalecane są w leczeniu łuszczycy plackowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u kobiet w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości jako leczenie I linii: emolienty oraz kortykosteroidy o sile niskiej do umiarkowanej i o krótkim działaniu (siła rekomendacji: mocna); ⊗ u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego będących nosicielami wirusa HIV – zalecane jest leczenie miejscowe, skierowane na skórę w postaci terapii miejscowej (również w połączeniu z fototerapią, głównie wąskozakresowym UVB) (siła rekomendacji: mocna). 		
<i>NICE 2017</i>	<p>Terapia miejscowa powinna być zaproponowana chorym jako leczenie pierwszego wyboru. Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kortykosteroidów; ⊗ witaminy D; ⊗ pochodnych witaminy D; ⊗ ditranolu i preparatów smołowych. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Wybór preparatów spośród terapii miejscowej powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi, takimi jak preferencje chorego, praktyczne aspekty zastosowania, jak również umiejscowienie oraz rozległość zmian chorobowych.</p> <p>Eksperti NICE zwracają uwagę, iż ciągłe stosowanie silnych i bardzo silnych kortykosteroidów może wywołać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieodwracalną atrofię skóry lub rozstępy; ⊗ przejście łuszczycy w formę niestabilną; ⊗ systemowe efekty uboczne, gdy stosowane są ciągle w przypadku rozległych zmian łuszczycowych, gdy dotyczą one >10% powierzchni ciała. <p>Zalecana jest czterotygodniowa przerwa między kursami leczenia silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami. W tym okresie, celem kontroli choroby, należy wziąć pod uwagę niesteroidowe leczenie miejscowe np. witaminą D lub pochodnymi witaminy D lub preparatami ze smołą węglową. Bardzo silne kortykosteroidy, w każdej postaci łuszczycy, należy stosować nie dłużej niż 8 tygodni, a silne kortykosteroidy nie dłużej niż 4 tygodnie.</p>		
BAD 2017	<p>Wedle opinii ekspertów BAD, terapia miejscowa jest głównie stosowaną formą leczenia łuszczycy. Rekomendowane jest stosowanie następujących leków miejscowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ emolienty – stosowane w celu nawilżenia skóry. Łagodzą one świąd i suchość, usuwają łuski, przynoszą ulgę popękanej skórze. Wspomagają one wchłanianie innych substancji stosowanych na powierzchni skóry, a zatem zaleca się używanie ich 30 minut przed kolejnym preparatem miejscowym. ⊗ emolienty zawierające kwas salicylowy – mogą zredukować rozległe zmiany łuszczycowe, jednak jednocześnie mogą działać drażniąco na otaczającą skórę; ⊗ miejscowe steroidy – stosowane na skórę objętą stanem zapalnym. Słabsze steroidy mogą być pomocne w krótkotrwałym leczeniu zmian na twarzy lub w fałdzie skórny, natomiast silne steroidy w leczeniu łuszczycy dłoni i stóp. Istnieje niebezpieczeństwo szybkiego nawrotu choroby po odstawieniu preparatów steroidowych (zwłaszcza tych o silnym działaniu), dlatego też ich stosowanie wymaga kontroli lekarza; ⊗ preparaty z dziegciem – kąpiele z preparatami dziegcia zalecane są w celu usunięcia łusek. Na rynku dostępne są one również w postaci kremów, maści oraz szamponów. Ze względu na to, że mogą brudzić odzież, nie są preferowane przez część chorych; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ cygnolina – stosowana często jako terapia krótkotrwała u chorych na <u>przewlekłą postać łuszczycy</u> w obecności wykwalifikowanego personelu medycznego; ⊗ pochodne witaminy D (kalcytriol, kalcypotriol oraz takalcytol) – skuteczne i bezpieczne, nie zalecane dla kobiet w ciąży ani karmiących piersią. Mogą być stosowane tak długo, jak to konieczne, jednak w przypadku skojarzenia ich ze steroidami powinny być używane przez krótki czas; ⊗ pochodne witaminy A (tazaroten) – nie powinien być stosowany w obrębie skóry twarzy, fałdów skórnych oraz na dużych powierzchniach ciała, gdzie może działać drażniąco. Nie zalecany dla kobiet w ciąży i karmiących piersią. <p><u>Chorzy ze zmianami łuszczycowymi w obrębie kończyn lub tułowia</u> zazwyczaj powinni być leczeni wyżej wymienionymi preparatami, jednak niektóre partie ciała wymagają szczególnej terapii.</p> <p>U <u>chorych na łuszczycę owłosionej skóry głowy</u> zastosowanie maści i kremów może być utrudnione. Wymagają oni szczególnego leczenia, często z użyciem silnych steroidów w postaci płynnej oraz szamponów, sprejów i żeli.</p> <p><u>Chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> powinni być leczeni miejscowo w skojarzeniu z fototerapią lub terapią systemową.</p>			
AMA 2012	Terapię miejscową zaleca się jako leczenie wspomagające u chorych na <u>łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> .			
Fototerapia				
FSD 2019	<p>Fototerapia wąskopasmowa UVB może być zalecana jako leczenie pierwszej linii (rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p>Domowa terapia wąskopasmowa UVB nie jest obecnie dostępna do użytku we Francji, jednak tam, gdzie jest taka możliwość, zaleca się jej wykorzystanie u stosujących się do zaleceń chorych, którzy nie są w stanie przestrzegać harmonogramu fototerapii przeprowadzanej w warunkach klinicznych (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p>W przypadku chorych z rozległymi zmianami łuszczycowymi zaleca się stosowanie PUVA lub terapię PUVA w skojarzeniu z retinoidami zamiast wąskozakresowego UVB, za wyjątkiem populacji młodych chorych kobiet (rekomendacja w skali GRADE: C).</p>		<p>Oxsoralen® (metoksalen) [ChPL Oxoralen®] wskazany jest w leczeniu bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej.</p>	<p>Metoksalen: poziom odpłatności: 30%.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	Skojarzenie stosowania acytretyny i terapii PUVA jest opcją zalecaną w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na PUVA (rekomendacja w skali GRADE: A).		
<i>Gisoni 2017</i>	Fototerapia jest zalecana w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży >12 lat.		
<i>PTD 2018 (część I)</i>	Fototerapia zalecana jest w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Może być stosowana w skojarzeniu z lekami miejscowymi. W przypadku <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> rekomenduje się leczenie za pomocą leków miejscowych skojarzone z miejscową fotokemioterapią bądź laserem ekscymerowym . W przypadku opornych na leczenie ognisk łuszczycy plackowatej można do leczenia miejscowego dołączyć fototerapię wąskozakresowym UVB (311 nm) lub fotokemioterapię. W przypadku stosowania w leczeniu pochodnych witaminy D ₃ naświetlanie światłem UV należy wykonać przed podaniem preparatu miejscowego (ultrafiolet powoduje unieczynnienie pochodnych D ₃).		
<i>PTD 2018 (część II)</i>	Fototerapia, w tym fotokemioterapia (z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (PUVA), fototerapia wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB) zalecana jest u wszystkich chorych z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania. Ocena się, że fototerapia umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI 75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu fotokemioterapii) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4–6 tygodniach leczenia. Z reguły rozległość zmian łuszczycowych powoduje konieczność stosowania naświetlań całej skóry, choć w przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce czy stopy. Dawkowanie promieniowania powinno być uzależnione od minimalnej dawki rumieniowej (MED, ang. <i>minimal erythema dose</i>) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (MPD, ang. <i>minimal phototoxic dose</i>) dla fotokemioterapii, określonej przed rozpoczęciem leczenia, ewentualnie na podstawie		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>fototypu skóry chorego, ale wówczas zaleca się szczegółowe monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii.</p> <p>Zazwyczaj w trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań.</p> <p>W przypadku fotochemioterapii najczęściej stosuje się doustną aplikację psoralenów, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy – czy to w formie kąpeli (tzw. <i>bath-PUVA</i>, stosowane stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l), czy też w formie roztworu lub kremu (stosowane stężenia 0,005–1%). Naświetlania powinny być wykonywane 3 razy w tygodniu.</p> <p>Połączenie fototerapii lub fotochemioterapii z pochodnymi witaminy A (acytretyną) umożliwia poprawę skuteczności i zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez chorego. Nie stwierdza się jednak, aby przyczyniało się ono do wydłużenia remisji, z tego względu, po uzyskaniu remisji klinicznej zaleca się, aby fototerapia była zakończona. Nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12. roku życia. W czasie naświetlań chory powinien stosować właściwą fotoprotekcję (ochrona oczu, ochrona okolicy anogenitalnej). W przypadku fotochemioterapii chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenu (około 8 godzin) mają zwiększoną wrażliwość na UV.</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ powikłania wczesne: rumień i pieczenie (często), świąd spowodowany nadmierną suchością skóry, odczyny pęcherzowe, prowokacja fotodermatoz, infekcje skórne, a w przypadku PUVA także nudności i wymioty (związane z przyjmowanymi psoralenami), hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowanymi psoralenami), przemijająca osutka plamisto-grudkowa; ⊗ powikłania późne: indukowanie kancerogenezy skórnej, przyspieszone fotostarzenie skóry, uszkodzenie narządu wzroku, a w przypadku PUVA także rogowacenie indukowane PUVA (tzw. <i>PUVA-keratoses</i> oraz tzw. <i>PUVA-lentiginos</i>). <p>Podczas kwalifikowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergicznyc. Do najważniejszych leków fotouczulających i/lub fototoksycznych należą: tetracykliny, chinolony, pochodne fenotiazyny, pochodne tiazydowe, diuretyki pętłowe, amiodaron oraz grzeofulwina.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
BAD 2017	<p>Według ekspertów BAD, fototerapia UVB i fotochemioterapia może prowadzić do całkowitego usunięcia zmian łuszczycowych, jednak ze względu na ryzyko rozwinięcia się zmian nowotworowych (szczególnie czerniaka pod wpływem skumulowanych dawek UVA) ekspozycja chorego na światło UV powinna być ograniczona. Ponadto obserwuje się ostre reakcje na ten rodzaj terapii, włącznie z rumieniem i powstawaniem pęcherzy. Zaleca się ją u kobiet w ciąży z cięższą postacią łuszczycy.</p> <p><u>Zaleca się stosowanie jej u chorych na łuszczycę plackowatą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ o ciężkim nasileniu; ⊗ u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie miejscowe lub u których wystąpił szybki nawrót choroby po takim leczeniu; ⊗ u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami systemowymi. <p>Należy rozważyć fototerapię również u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na drugą (lub kolejną) terapię biologiczną (siła rekomendacji: słaba).</p>		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>Fototerapia zalecana jest w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej, w monoterapii lub w skojarzeniu (np. z acytretyną). W ramach fototerapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wąskozakresowy NB-UVB (ang. <i>narrow-band ultraviolet B</i>) – zalecane szczególnie u chorych z wirusem HIV w I linii leczenia w skojarzeniu z terapią antyretrowirusową (siła rekomendacji: mocna), u chorych z niedawno przebytą chorobą nowotworową (z wyłączeniem skórnych nowotworów złośliwych) (siła rekomendacji: mocna, nie dotyczy nowotworu skóry) oraz u kobiet w ciąży (bądź planujących ciążę) w II linii leczenia, gdy emolienty i miejscowe leki steroidowe okazały się nieskuteczne (siła rekomendacji: mocna); ⊗ szerokozakresowy BB-UVB (ang. <i>broad-band ultraviolet B</i>) – fototerapia zalecana u kobiet w ciąży (gdy NB-UVB nie może zostać zastosowany); ⊗ fototerapię PUVA – fotochemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsolarenu lub 8-metoksypsolarenu, zalecana szczególnie u chorych z wirusem HIV. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
NICE 2017	<p>Fototerapia wąskozakresowym UVB jest wskazana do stosowania w przypadkach łuszczycy plackowatej, która nie może być skutecznie kontrolowana tylko za pomocą terapii miejscowej. Leczenie wąskozakresowym UVB, w zależności od preferencji chorego, może odbywać się 3 lub 2 razy w tygodniu. Naświetlania 3 razy/tydzień mogą skutkować szybszą odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Terapię neoadjuwantową, u chorych stosujących wąskozakresowy lub szerokokzakresowy UVB rozważa się, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łuski występują w miejscach, które są odporne na leczenie lub wykazują nieadekwatną odpowiedź na samą fototerapię (np. podudzie) lub są trudne w leczeniu (np. fałdy skórne, czubek głowy); ⊗ chory nie wyraża zgody na przyjmowanie leków działających systemowo lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. <p>W leczeniu łuszczycy dłoni i stóp należy rozważyć fotochemioterapię. Chory musi być świadomy, iż terapia ta wpływa na wzrost ryzyka zachorowań na raka płaskonabłonkowego. Ryzyko wzrasta wraz z liczbą naświetleń.</p> <p>Niewskazane jest rutynowe, skojarzone stosowanie acytretyny podczas fotochemioterapii.</p> <p>Naświetlanie wąkokzakresowym, szerokokzakresowym UVB lub fotochemioterapia nie mogą być stosowane przewlekłe, jako terapia podtrzymująca.</p>		
AMA 2012	<p>Fototerapia dedykowana jest <u>chorym na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej</u>. Niesie ona jednak ryzyko powstawania rumienia lub pęcherzy oraz karcynogenezy, zatem należy możliwie ograniczyć ekspozycję chorego na promieniowanie UVB i fotochemioterapię. W dużym, prospektywnym badaniu zidentyfikowano dodatkowe ryzyko wystąpienia czerniaka po ekspozycji chorych na promieniowanie UVA. Fototerapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z innymi lekami np. acytretyną lub pochodnymi witaminy D. W ciężkich przypadkach łuszczycy u kobiet w ciąży jedną z opcji terapeutycznych stanowi promieniowanie UVB, natomiast aplikacja psolarenów w postaci kąpeli jest zalecana tylko gdy korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>W ramach fototerapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ fototerapię PUVA – fotochemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsolarenu lub 8-metoksypsolarenu aplikowanego w formie kąpeli lub nakładania bezpośrednio na zmienioną chorobowo skórę w celu uwrażliwienia komórek na promieniowanie o długości fali z zakresu 320-400 nm. Psolaren może 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>być podawany doustnie i jest generalnie dobrze tolerowany i wysoce skuteczny. U osób o jasnej karnacji terapia z użyciem fotochemioterapii powoduje starzenie oraz marszczenie się skóry, może powodować raka kolczystokomórkowego skóry, rzadziej raka podstawnkomórkowego skóry. Ryzyko koreluje ze skumulowaniem dawki, wzrasta znacznie u chorych, którzy byli poddawani leczeniu z użyciem fotochemioterapii ponad 200 razy. Ryzyko jest nadal podwyższone przez 15 lat od zakończenia terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wąskozakresowy NB-UVB – może prowadzić do całkowitego ustąpienia objawów skórnych. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się po naświetleniach 3 razy w tygodniu; ⊗ szerokozakresowy BB-UVB w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, np. acytretyną; ⊗ laser ekscymerowy – emituje promieniowanie monochromatyczne o długości fali 308 nm. Jego skuteczność porównywalna jest z fototerapią z użyciem NB-UVB. Główną zaletą jego stosowania jest ograniczenie ekspozycji na łuszczycową skórę. 		
Terapia systemowa (ogólna)			
FSD 2019	<p>Metotreksat: Na ogół zaleca się stosowanie 7,5–15 mg/tydzień, podawane doustnie lub podskórnym (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p>Brak dostosowania dawki do masy ciała. Podskórne podanie może zmniejszyć działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłaszane u chorych leczonych doustnie (rekomendacja w skali GRADE: C), ale nie wykazano jego przewagi w porównaniu z zastosowaniem przyjmowania produktu leczniczego drogą doustną.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca:</u> 5–25 mg/tydzień w zależności od skuteczności i tolerancji (rekomendacja w skali GRADE: B), przy czym zaleca się stosowanie najniższej dawki terapeutycznej. Suplementacja kwasu foliowego: 5 mg/tydzień kwasu foliowego przyjmowanego 24 godziny po podaniu MET (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p>Cyklosporyna A: Dawka początkowa: 2,5 mg/kg/dzień p.o., w dawce podzielonej rano i wieczorem (rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p>W przypadku braku chorób współistniejących, należy rozpocząć od 5 mg/kg, w celu uzyskania szybszego działania produktu leczniczego (rekomendacja w skali GRADE: B).</p>	<p>Metotreksat [ChPL <i>Methotrexat-Ebewe</i>[®]] wskazany jest w najcięższej, odpornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa).</p> <p>Wskazania rejestracyjne Cyklosporyny [ChPL <i>Equora</i>[®]] obejmują leczenie ciężkiej łuszczycy u chorych, u których konwencjonalne</p>	<p>Metotreksat, cyklosporyna, acytretyna: poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Fumaran dimetylu - brak finansowania ze środków publicznych w łuszczycy.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Jeśli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na dawkę początkową w tygodniu 4-8 lub gdy konieczne jest uzyskanie szybkiej kontroli choroby, należy zwiększyć dawkę do maksymalnie 5 mg/kg (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>W przypadku stosowania u otyłych chorych, dawkę należy dostosować do masy ciała (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Dawka podtrzymująca:</u> Można zastosować leczenie przerywane (2–4 miesiące leczenia) lub leczenie ciągłe przy minimalnej skutecznej dawce, w zależności od sytuacji klinicznej (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>Powolne zmniejszanie dawki przyjmowanej CyA powoduje niewielkie opóźnienie nawrotu łuszczycy (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>Należy rozważyć inne opcje leczenia, gdy choroba ma szybki nawrót (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii eksperta).</p> <p>Należy unikać stosowania CyA w sposób ciągły przez ponad 2 lata, chyba że nasilenie choroby jest ciężkie i nie można zastosować innych opcji leczenia, konieczna jest współpraca z nefrologiem (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <p>Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia CyA (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania CyA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (35 godzin) u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono zaburzenia gojenia lub zakażenia ran (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p>Acytretyna: Leczenie należy rozpocząć od skalowania dawki, zaczynając od podawania 10 mg/dzień, tak aby osiągnąć docelową dawkę wynoszącą 0,3–0,5 mg/kg/dzień (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Dawka podtrzymująca:</u></p> <p>Należy ją dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji - zwykle wynosi ona od 0,5 do 0,8 mg/kg dziennie, przy maksymalnej dawce 50 mg dziennie (rekomen-dacja w skali GRADE: C). Ocena stopnia suchości warg może pomóc określić maksymalną tolerowaną dawkę (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Długoterminowe leczenie należy dostosować indywidualnie.</p>	<p>leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.</p> <p>Acytretyna [ChPL Neotigason®] wskazana jest w rozległych, ciężkich i opornych na leczenie postaciach łuszczycy.</p> <p>Dimetylan fumaranu (Skilarence®) [ChPL Skilarence®] wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Terapię systemową, w tym fototerapię należy zaproponować choremu z jakimkolwiek typem łuszczycy, jeżeli spełnia jedno z wymienionych poniżej kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nasilenie choroby zostało uznane jako umiarkowane do ciężkiego (wskaźnik BSA >10%) lub wynik w skali PASI >10 i/lub wskaźnikiem DLQI >10; ⊗ choroba wywiera znaczący wpływ na samopoczucie fizyczne i społeczne lub na samopoczucie psychiczne, powodując istotną klinicznie, związaną z chorobą depresję lub lęk; ⊗ choroba jest ograniczona, ale nie można jej kontrolować za pomocą terapii miejscowej i wiąże się ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub wysokim poziomem stresu, np. ciężka choroba paznokci lub zajęcie miejsc o dużym wpływie na samopoczucie (takich jak dłonie i podeszwy, narządy płciowe, skóra głowy, twarz i zagięcia). <p>W przypadku kiedy chory kwalifikuje się do leczenia systemowego, metotreksat powinien zostać zaproponowany jako preferowana opcja terapeutyczna (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). Wyjątkami od tej reguły są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy, u których istnieje przeciwwskazanie do stosowania metotreksatu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ chore kobiety będące w ciąży, karmiące piersią lub chorzy planujący posiadanie dziecka w najbliższej przyszłości (zarówno mężczyźni, jak i kobiety) – w takich przypadkach zaleca się stosowanie cyklosporyny zamiast metotreksatu (rekomendacja w skali GRADE: A); ⊗ chorzy, u których istnieje potrzeba krótkotrwałej kontroli choroby – w takich przypadkach zaleca się stosowanie cyklosporyny zamiast metotreksatu (rekomendacja w skali GRADE: B). <p>Ze względu na niższą skuteczność w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, acytretyny nie zaleca się jako monoterapii w terapii systemowej. Jednak, uznano, że korzystne może być zaproponowanie acytretyny jako opcji leczenia u niektórych chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metotreksatu i cyklosporyny (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>		
Gisoni 2017	<p>W przypadku chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego terapie miejscowe pozostają przydatne w skojarzeniu z leczeniem systemowym.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
PTD 2018 (część I)	<p>Leczenie systemowe <u>łuszczycy dłoni i stóp</u> wskazane jest przy dużym nasileniu zmian i w razie niepowodzenia leczenia miejscowego i leczenia skojarzonego.</p> <p>Stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cyklosporynę A; ⊗ metotreksat; ⊗ acytretynę; ⊗ fumaran dimetylu; ⊗ leki biologiczne. <p>Leczenie systemowe wskazane jest również w <u>łuszczycy paznokci</u>, przy dużym nasileniu zmian paznokciowych i w razie niepowodzenia jednej z wymienionych wyżej metod terapii miejscowej. Rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ metotreksatu; ⊗ cyklosporyny A; ⊗ acytretyny; ⊗ leków biologicznych. <p>Leczenie systemowe wskazane jest również w przypadku nasilonych zmian <u>w obrębie skóry owłosionej głowy</u>, przy braku efektu po prawidłowo aplikowanym leczeniu miejscowym.</p>			
PTD 2018 (część II)	<p>Metotreksat jest zalecany jako jeden z najlepszych leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu) skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycy stawowej) i dobrą tolerancję.</p> <p>Metotreksat może być stosowany w postaci doustnej oraz podskórnej. Dawka immunomodulująca wynosi 5-30 mg/tydzień, a rekomendowana dla większości chorych 15 mg/tydzień. Leczenie może być rozpoczynane od małych dawek (5-7,5 mg/tydzień), szczególnie u chorych pierwszy raz przyjmujących MET, z kontrolą przed podaniem kolejnej dawki leku. Dawkowanie można następnie zwiększyć do 15 mg/tydzień. W przypadku niewystarczającej poprawy w czasie 8 tygodni leczenia wskazane jest zwiększanie dawki do 20 mg/tydzień (maksymalnie do 25 mg/tydzień w niektórych przypadkach).</p> <p>Ocenia się, że zadowalający efekt terapeutyczny (PASI 75) uzyskiwany jest u ok. 60% chorych na łuszczycę zwykłą. Istotna poprawa zauważalna jest przeważnie po 7-13</p>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>tygodniach terapii (przy wyższych dawkach początkowych nawet po 3-4 tygodniach). Maksymalna skuteczność MET objawia się zazwyczaj po 12-20 tyg. leczenia.</p> <p>Podanie podskórne MET wiąże się z jego większą biodostępnością i ograniczeniem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, jest także wygodniejsza dla chorego. Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo jest skuteczny i dobrze tolerowany przez chorego.</p> <p>Najważniejszymi działaniami niepożądanymi MET są teratogenność i genotoksyczność – przeciwwskazany jest więc u kobiet w ciąży, a osoby przyjmujące MET (kobiety i mężczyźni) nie mogą planować poczęcia dziecka przez cały okres terapii i co najmniej przez 6 miesiące po jej zakończeniu.</p> <p>Do najważniejszych działań niepożądanych należą: uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. <i>stomatitis</i>), owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, zapalenie płuc, alveolitis, mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, poronienia, bezpłodność, łysienie.</p> <p>W większości przypadków ryzyko uszkodzenia wątroby jest niskie, pod warunkiem, że lek nie jest stosowany u osób z innymi chorobami wątroby (WZW typu B i C), nadużywających alkoholu, otyłych, z cukrzycą oraz przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. Zaleca się, aby osoby otrzymujące MET stosowały także profilaktycznie kwas foliowy (np. 5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyły MET; jeśli dawka MET była wyższa niż 15 mg/tydzień, można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10–15 mg/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ryzyko wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych. W razie stwierdzenia nietolerancji MET po podaniu doustnym (nudności i/lub wymioty) terapię można prowadzić w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych. Leczenie można również rozpocząć od formy pozajelitowej i tak kontynuować lub – jeśli jest to uzasadnione medycznie lub preferencjami chorego – zmienić na formę doustną.</p> <p>Kontrolę zmian łuszczycowych u chorych leczonych MET powinno przeprowadzać się co ok. 4 tyg. Powinna ona obejmować badanie lekarskie z oceną nasilenia zmian łuszczycowych. Przy pierwszym podjęciu terapii MET powinno się badać również morfologię krwi ok. 7 dni po pierwszej dawce i następnie co 4 tyg. Co 4 tyg. należy również oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych. Ryzyko włóknienia wątroby w czasie przewlekłego leczenia MET jest niewielkie. Jednak nawet przy prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych można zalecić wykonanie raz w roku</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>jednego lub więcej badań oceniających proces włóknienia zachodzący w tym narządzie, zwłaszcza przy występowaniu innych czynników ryzyka uszkodzenia wątroby.</p> <p>Wskazana jest także kontrola innych leków przyjmowanych przez chorego, gdyż MET wchodzi w interakcje z wieloma preparatami.</p> <p>W przypadku zatrucia MET chory powinien odstawić lek, zostać poddany hospitalizacji i eliminacji MET z organizmu przy pomocy folinianu wapnia dożylnie.</p> <p>Cyklosporyna A – dawka terapeutyczna leku w postaci doustnej wynosi 2,5-5 mg/kg m.c./dobę, choć są chorzy, u których lek jest skuteczny w mniejszych dawkach. Lek nie ma działania teratogennego ale może prowadzić do przedwczesnego porodu. Kapsułki z CyA zawierają jednak etanol. Ponadto CyA jako substancja rozpuszczalna w tłuszczach przenika do mleka matki, nie powinna być więc stosowana u kobiet karmiących piersią, lub jeżeli matka w okresie laktacji przyjmuje CyA, to należy jej zalecić przejście na sztuczne karmienie.</p> <p>Obecnie CyA zalecana jest w leczeniu łuszczycy gdy celem leczenia jest wywołanie krótkotrwałej poprawy. Zazwyczaj nie zaleca się terapii trwającej dłużej niż 3-6 miesięcy. Jeżeli jest to konieczne, stosowanie CyA może być kontynuowane u chorych z dobrą odpowiedzią kliniczną przez 2 lata lub dłużej. Dłuższe leczenie CyA (>2 lat) należy rozważyć ostrożnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym raków skóry u chorych leczonych w przeszłości PUVA.</p> <p>PASI 50 występuje po ok. 4-6 tyg. leczenia CyA, natomiast maksymalną skuteczność uzyskuje się po ok. 5-12 tygodniach leczenia. Zastosowanie większych dawek CyA (czyli 5 mg/kg m.c./dobę) umożliwi osiągnięcie szybszej poprawy klinicznej, z reguły obserwowanej już po 3-4 tygodniach. Ok. 30% chorych osiąga PASI 90.</p> <p>Wszyscy chorzy w trakcie terapii CyA powinni być kontrolowani zgodnie z zaleceniami. Zaleca się regularne badanie dermatologiczne i comiesięczne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Wskazane jest także, aby chory samodzielnie codziennie mierzył ciśnienie tętnicze w domu. W przypadku dobrej tolerancji leczenia i jeśli dawka nie była zmieniana, częstość pomiaru ciśnienia może być zmniejszona. Raz w roku rekomendowane jest badanie dermoskopowe w celu wykluczenia stanów przedrakowych i raków skóry.</p> <p>Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem CyA należą: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe. Objawy niepożądane ze strony nerek zależą od dawki i występują niemal wyłącznie podczas</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>przedłużonej ekspozycji na CyA lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę. Terapia CyA powoduje wzrost oporów naczyniowych, co objawia się zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu. Podczas długotrwałej terapii ciągłej, odsetek chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny wzrasta w czasie. Cyklosporyna A wykazuje liczne interakcje z innymi lekami.</p> <p>Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także z powodzeniem stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z fotochemioterapią (tzw. Re-PUVA) lub UVB (Re-UVB).</p> <p>Dawka terapeutyczna wynosi 0,3-1 mg/kg m.c./dobę. Istnieją dwa schematy dawkowania: terapię można rozpocząć od dużych dawek (ok. 50 mg/dobę) ze stopniową redukcją do dawki minimalnej lub rozpocząć od niewielkiej dawki (np. 10 mg/dobę) i stopniowo zwiększać ją o 5 mg co 1-2 tyg. aż do osiągnięcia maksymalnej dobrze tolerowanej dawki. Przy długotrwałym stosowaniu acytretyny najlepsze wyniki są uzyskiwane przy stosowaniu mniejszych dawek (<30 mg/dobę).</p> <p>Acytretyna, podobnie jak pozostałe retinoidy, jest lekiem silnie teratogennym. Z tego powodu nie wolno podawać jej kobietom w ciąży, a wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym przyjmujące ten lek muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ metabolity acytretyny są magazynowane w tkance tłuszczowej, zachodzenie w ciążę jest bezwzględnie przeciwwskazane przez 3 lata po zakończeniu terapii. Mężczyźni mogą stosować acytretynę bez restrykcji dotyczących poczęcia dziecka.</p> <p>Poza działaniem teratogennym, do najważniejszych działań niepożądanych leku należą także typowe objawy hiperwitaminozy A (zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), które zależą od dawki leku i z mniejszym bądź większym nasileniem występują niemal u wszystkich chorych, zaburzenia widzenia (tzw. kurza ślepotą) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, zwłaszcza hipertrójglicydemia.</p> <p>Acytretyna może wywierać pewne działania hepatotoksyczne, ale niemal wyłącznie u chorych nadużywających alkoholu lub przyjmujących inne leki hepatotoksyczne (w tym MET).</p> <p>Fumaran dimetylu – estry kwasu fumarowego od dziesięcioleci są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej w niektórych krajach europejskich (Niemcy). Ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>naszym kraju. Ostatnio jednak ester dimetylowy kwasu fumarowego otrzymał rejestrację agencji europejskiej EMA do leczenia łuszczycy. Wydaje się, że ester dimetylowy kwasu fumarowego powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia MET jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna.</p>		
BAD 2017	<p><u>Eksperti BAD zalecają terapię systemową (w postaci tabletek):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie miejscowe lub u których doszło do szybkiego nawrotu łuszczycy po ich odstawieniu; ⊗ u chorych na ciężką postać łuszczycy; ⊗ w przypadku utrudnionego dostępu do miejsc zmienionych chorobowo dla preparatów w postaci maści i kremów; ⊗ w przypadku niepowodzenia fototerapii. <p>W dokumencie wydanym przez BAD wskazano na możliwość wystąpienia licznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii systemowej w postaci tabletek i iniekcji, mimo związanego z nimi komfortu chorego. Początek leczenia powinien odbywać się po konsultacji z dermatologiem, a część leków stosowanych ogólnie przeznaczona jest do lecznictwa zamkniętego ze względu na konieczność regularnej oceny chorego, kontrolę parametrów laboratoryjnych czy liczne interakcje. Nie zaleca się planowania ciąży u kobiet leczonych systemowo ani partnerek mężczyzn poddanych takiemu leczeniu.</p> <p>W ramach terapii systemowej zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ metotreksatu – spowalnia podziały komórkowe komórek skóry, pełni funkcje immunomodulacyjne tj. wpływa na redukcję procesu zapalnego. Lek hepatotoksyczny, zatem konieczne jest regularne wykonywanie badań krwi w celu monitorowania funkcji wątroby; ⊗ cyklosporyny – skuteczna w leczeniu łuszczycy plackowatej, efekty stosowania pojawiają się po 3-4 tygodniach stosowania; ⊗ acytretyny – stosowana, gdy metotreksat oraz cyklosporyna okazały się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, przeznaczona jest jedynie do leczenia szpitalnego, rzadko stosowana u kobiet w wieku rozrodczym; ⊗ innych leków działających ogólnie – np. hydroksykarbamid, mykofenolan mofetylu, fumarany. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Terapię systemową zaleca się również w przypadku niepowodzenia drugiej lub kolejnej terapii biologicznej (siła rekomendacji: słaba).</p>		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>U chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ acytretyny – brak rekomendacji za/przeciw stosowaniu w monoterapii; ⊗ cyklospryny – zalecane jako lek w krótkotrwałym leczeniu, do zapoczątkowania terapii (siła rekomendacji: mocna), w długoterminowym leczeniu tylko u wybranych chorych, maksymalnie przez okres dwóch lat, a w przypadku konieczności wydłużenia leczenia sugerowana jest konsultacja z nefrologiem (siła rekomendacji: słaba); ⊗ estrami kwasu fumarowego – zaleca się stosowanie na początku leczenia (siła rekomendacji: mocna) oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna); zaleca się również powolne zwiększanie dawki leku (siła rekomendacji: mocna); ⊗ metotreksatem – zaleca się stosowanie na początku leczenia oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna). Może być podawany doustnie lub podskórnym. 		
NICE 2017	<p>Niebiologiczną terapię systemową należy zalecić chorym na każdy typ łuszczycy jeżeli nie może być ona kontrolowana terapią miejscową, wywiera negatywny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne i socjalne, a także spełnione jest jedno lub więcej z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiany łuszczycowe są rozległe (np. >10% powierzchni skóry jest chorobowo zmieniona lub uzyskano wynik w skali PASI >10); ⊗ zmiany łuszczycowe są zlokalizowane i związane ze znaczącym upośledzeniem funkcjonalności i/lub wysokim poziomem zaniepokojenia (ciężka postać łuszczycy paznokci); 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>⊗ fototerapia była nieskuteczna, niemożliwa do zastosowania lub po jej zastosowaniu nastąpił gwałtowny nawrót choroby (określany jako większy niż 50% wyjściowego nasilenia choroby w przebiegu 3 miesięcy).</p> <p>Metotreksat stanowi lek pierwszego wyboru u chorych, którzy spełniają kryteria włączenia leczenia systemowego. Rekomenduje się stosowanie wzrastających dawek leku, rozpoczynając od dawki inicjującej 5-10 mg/tydzień, stopniowo zwiększając do dawki efektywnej, nie większej niż 25 mg/tydzień. Należy stosować najniższą możliwą dawkę MET, zapewniającą remisję choroby.</p> <p>Cyklosporyna jest zalecana jako lek pierwszego wyboru u chorych spełniających kryteria terapii systemowej, a ponad to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ potrzebujących szybkiej lub krótkoterminowej kontroli choroby (np. przy zaostrzeniu choroby) lub ⊗ chorujących na łuszczycę dłoni i stóp lub ⊗ rozważających poczęcie dziecka (zarówno mężczyźni i kobiety), a terapia systemowa jest nieunikniona. <p>Zaleca się stosowanie cyklosporyny w dawce 2,5-3 mg/kg/dzień. Zwiększenie dawki do 5 mg/kg/dzień zalecane jest przy braku efektów po 4 tygodniach stosowania dawki niższej lub w przypadku nagłej konieczności kontroli choroby (np. w ciężkiej, niestabilnej postaci łuszczycy). Należy stosować najniższą możliwą dawkę cyklosporyny, zapewniającą remisję choroby, przez okres nie dłuższy niż rok, z wyjątkiem ciężkiej lub niestabilnej postaci choroby lub gdy inne opcje terapeutyczne nie mogą być zastosowane.</p> <p>Należy rozważyć zmianę z MET na cyklosporynę (lub na odwrót) kiedy odpowiedź na systemowe leczenie pierwszego wyboru jest nieadekwatna.</p> <p>W następujących okolicznościach należy rozważyć leczenie acytretyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ metotreksat i cyklosporyna okazały się nieodpowiednie lub leczenie nie przyniosło poprawy; ⊗ u chorych na łuszczycę krostkową. <p>Zaleca się stosowanie wzrastających dawek acytretyny w celu zminimalizowania śluzówkowo – skórnych działań niepożądanych oraz osiągnięcia dawki docelowej równej 25 mg/dzień. W przypadku, gdy żadna inna opcja terapeutyczna nie jest dostępna można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dzień.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
AMA 2012	<p>U chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ metotreksatem – lek może być stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego u chorych na <u>łuszczycę plackowatą</u>. Charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż cyklosporyna, może być jednak przyjmowany przez dłuższy okres czasu, nawet do kilkudziesięciu lat. Lek może powodować poronienie, jest teratogeny, w związku z tym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas terapii zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Po odstawieniu terapii metotreksatem, mężczyźni powinni stosować antykoncepcję przez 3. miesiące, natomiast kobiety co najmniej podczas jednego cyklu owulacyjnego; ⊗ cyklosporyną – lek stosowany często jako pierwsza linia leczenia w <u>łuszczycy erytrodermicznej</u> oraz <u>łuszczycy krostkowej</u> do krótkotrwałego leczenia – do 12 tyg. Pomimo tego, iż cyklosporyna może być skuteczna w długotrwałym leczeniu, ze względu na toksyczny wpływ na nerki nie jest rekomendowana; ⊗ acytretyną – doustny retinoid stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu <u>zmian łuszczycowych obejmujących dłonie i stopy</u> oraz w <u>łuszczycy krostkowej ogólnej</u>, natomiast prawie nie stosuje się jej w terapii <u>łuszczycy plackowatej</u>. Rzadko stosowana u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na swoją teratogenność. 		
Terapia inhibitorem PDE4 (apremilast)			
FSD 2019	<p>Apremilast: Zalecane jest, aby leki biologiczne i apremilast były przepisywane dopiero po wykazaniu przeciwwskazania, braku tolerancji lub niepowodzenia dwóch terapii systemowych, takich jak metotreksat, cyklosporyna lub fototerapia.</p> <p>Biorąc pod uwagę niską skuteczność apremilastu w porównaniu z lekami biologicznymi oraz ryzyko wystąpienia niektórych potencjalnie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z jego zastosowaniem, zalecane jest aby rozważyć terapię wykorzystującą leki biologiczne przed rozpoczęciem leczenia systemowego apremilastem (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>	<p>Apremilast (Otezla®) [ChPL Otezla®] jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub leczenie jest przeciwwskazane lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego,</p>	<p>Obecnie apremilast nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
Gisondi 2017	<p>Apremilast: zalecany w przypadku łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują nietolerancję na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MET lub PUVA.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	Dawkowanie: Zalecane jest przeprowadzenie 5-dniowego okresu miareczkowania na początku stosowania.	włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu lub fotochemioterapii.	
<i>PTD 2018 (część II)</i>	Apremilast jest wskazany w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie ogólne lub leczenie ogólne innymi lekami jest przeciwwskazane lub występuje nietolerancja innego rodzaju leczenia ogólnego (CyA, MET, PUVA). Zgodnie z wytycznymi europejskimi apremilast powinien być rozważany jako terapia drugiego wyboru w leczeniu łuszczycy.		
<i>EDF/EADV/IPC 2017</i>	Zaleca się stosowanie apremilastu jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (siła rekomendacji: słaba). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (siła rekomendacji: mocna). W przypadku występowania, obecnie lub w przeszłości, choroby nowotworowej zalecane jest rozważenie leczenia apremilastem dopiero po konsultacji z onkologiem.		
<i>BAD 2017</i>	Zaleca się rozważenie możliwości podjęcia leczenia apremilastem u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> , u których leczenie innymi lekami systemowymi lub fototerapią okazało się nieskuteczne.		
<i>NICE 2017</i>	Apremilast jest rekomendowany jako opcja leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej u chorych, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie systemowe – cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy wcześniej wymienione opcje były przeciwwskazane lub nietolerowane, tylko w przypadkach gdy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ występuje ciężka postać łuszczycy (PASI ≥10 i DLQI >10); ⊗ w 16 tygodniu leczenia nie wystąpiła adekwatna odpowiedź na nie. Adekwatna odpowiedź oznacza: <ul style="list-style-type: none"> • 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub • 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. 		
Terapia inhibitorami TNF-alfa (leki biologiczne)			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
AAD-NPF 2019	<p>Inhibitory TNF-alfa obecnie zatwierdzone do stosowania w terapii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <p>Etanercept</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; ⊗ zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg przyjmowana samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu przez 12 kolejnych tygodni [siła rekomendacji: A]; ⊗ zalecana dawka podtrzymująca etanerceptu po początkowych 12 tygodniach wynosi 50 mg raz w tygodniu. ETA podawany w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu jest bardziej skuteczny niż dawka 50 mg raz w tygodniu i może być wymagany w celu lepszej kontroli choroby u niektórych chorych [siła rekomendacji: A]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obrębie skóry głowy [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obrębie paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; ⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu [siła rekomendacji: A, poziom dowodów I]; ⊗ w celu zwiększenia skuteczności ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ przyjmowanie ETA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; 	<p>Adalimumab (Humira®) [ChPL Humira®] jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p>Etanercept [ChPL Enbre®] stosuje się w leczeniu dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub fotochemioterapię.</p> <p>Infliksymab (Remsima®) [ChPL Remsima®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na</p>	<p>Adalimumab, etanercept i infliksymab, finansowane są w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Certolizumab pegol aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii ETA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ przyjmowanie ETA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; ⊗ w przypadku kiedy jest to wskazane klinicznie stosowanie ETA można skojarzyć z przyjmowaniem cyklosporyny w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; ⊗ leczenie ETA może być skojarzone z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p>Inflixymab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja terapeutyczna w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; ⊗ zalecana dawka początkowa INF wynosi 5 mg/kg podawana w postaci infuzji dożyłnej w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni [siła rekomendacji: A]; ⊗ zaleca się podawanie INF w mniejszych odstępach czasu (mniej niż co 8 tygodni i przynajmniej co 4 tygodnie podczas fazy podtrzymującej) i/lub w większej dawce do 10 mg/kg w celu lepszej kontroli choroby u niektórych dorosłych chorych [siła rekomendacji: B]; ⊗ INF może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy plackowata dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; 	<p>leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia systemowego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub fotochemioterapią.</p> <p>Certolizumab pegol (Cimzia®) [ChPL Cimzia®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu. INF hamuje również (radiologicznie wykrywalne) uszkodzenie stawów u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ w celu zwiększenia skuteczności INF w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; ⊗ stosowanie INF można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; ⊗ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii INF z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ w przypadku kiedy jest to wskazane klinicznie terapię INF można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; <p>Adalimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecana dawka początkowa ADA wynosi 80 mg przyjmowana jako 2 samodzielne wykonane podskórne wstrzyknięcia, każdy po 40 mg, następnie, 1 tydzień później, podaje się 40 mg podskórnie, a kolejne dawki wynoszące 40 mg podawane są co 2 tygodnie [siła rekomendacji: A]; ⊗ w celu kontroli choroby u niektórych chorych zalecane jest przyjmowanie dawki podtrzymującej ADA wynoszącej 40 mg/tydzień [siła rekomendacji: A]; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy dłoni i stóp) [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; ⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ w celu zwiększenia skuteczności ADA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-III]; ⊗ terapię ADA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; ⊗ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; ⊗ przyjmowanie ADA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; ⊗ w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię ADA można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p>Certolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej; ⊗ zatwierdzone dawkowanie w przypadku łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 400 mg (podawane w 2 podskórnych wstrzyknięciach po 200 mg każde) co drugi tydzień; ⊗ dla osób o masie ciała wynoszącej ≤90 kg można rozważyć inną opcję dawkowania: 400 mg (podawane w 2 wstrzyknięciach po 200 mg każde) początkowo oraz w 2. i 4. tygodniu, a następnie dawka 200 mg co drugi tydzień. ⊗ certolizumab najprawdopodobniej posiada cechy podobne do innych leków z tej samej klasy (inhibitory TNF-alfa) pod względem łączenia ze sobą różnych opcji leczenia, skuteczności w obszarach trudnych do leczenia i prawdopodobnie immunogenności. Jednakże nie istnieją dostępne dowody popierające powyższe stwierdzenia, które to oparte są na ekstrapolacji danych otrzymanych dla innych inhibitorów TNF-alfa. 		
FSD 2019	<p>Infliksymab: Podawanie dożylnie na oddziale dziennym szpitala: 5 mg/kg podawane w tygodniu 0., 2., 6., następnie co 8 tygodni (zalecane jest ciągłe leczenie, rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p>Możliwość zwiększenia dawki lub skrócenia czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (rekomendacja w skali GRADE: C). W przypadku utraty skuteczności leczenia podtrzymującego przy stosowaniu standardowej dawki należy rozpocząć stosowanie dawki INF (5 mg/kg) co 6 tygodni (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomendacja w skali GRADE: B); Acytretyna (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia INF (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania INF przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (3–5 okresów półtrwania tj. 4-7 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Adalimumab: Podawanie s.c., dawka początkowa wynosi 80 mg podawana w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>W przypadku uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16: możliwość przejściowego zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień (rekomenadacja w skali GRADE: B). W razie otrzymania odpowiedzi należy ją ponownie zmniejszyć. Jeśli odpowiednia odpowiedź nie zostanie osiągnięta 4 miesiące po zwiększeniu częstotliwości dawkowania, stosowanie ADA należy przerwać (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomenadacja w skali GRADE: C); NB-UVB (rekomenadacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Operacja chirurgiczna:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ADA (rekomenadacja w skali GRADE: C). Należy omówić przerwanie stosowania ADA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okres półtrwania tj. 6-10 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Etanercept: Podawanie s.c.: 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu (taka strategia leczenia jest skuteczniejsza niż stosowanie 50 mg raz w tygodniu od początku leczenia) (rekomenadacja w skali GRADE: A).</p> <p>Możliwość stosowania terapii przerywanej (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomenadacja w skali GRADE: A); NB-UVB wraz z acytretyna (rekomenadacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ETA (rekomenadacja w skali GRADE: C). Należy omówić przerwanie stosowania ETA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p>		
Gisoni 2017	<p>Adalimumab: Łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii systemowej.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Podskórne; dawka początkowa wynosi 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień, zaczynając w 1. tygodniu po podaniu dawki indukcyjnej. Chorzy, u których</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>zaobserwowano brak odpowiedzi po 16 tygodniu stosowania mogą odnieść korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień.</p> <p>Etanercept: Dorośli i dzieci w wieku >6 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u których istnieją przeciwwskazania bądź występuje brak tolerancji na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Podskórne, 2 x 50 mg tygodniowo od 0. do 12. tygodnia (faza indukcyjna), a następnie 50 mg tygodniowo (faza podtrzymująca).</p> <p>Inflixymab: Dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują brak tolerancji na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0., 2. i 6. (faza indukcyjna), a następnie co 8 tygodni (faza podtrzymująca).</p> <p>Gdy chorzy tracą odpowiedź na leczenie lekami biologicznymi, możliwe dalsze opcje postępowania obejmują: zwiększenie dawki i/lub skrócenie odstępu czasu pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego, wdrożenie terapii skojarzonej z leczeniem miejscowym lub inną terapią systemową lub zmianę leku na inny.</p>		
PTD 2018 (część II)	<p>Do leczenia lekami biologicznymi kwalifikują się chorzy na łuszczycę o nasileniu w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, najczęściej ci, u których nastąpiło niepowodzenie terapii jednym lub dwoma klasycznymi lekami przeciwłuszczycowymi, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia, lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie. Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej.</p> <p>Decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z chorym.</p> <p>Leczenie powinno być poprzedzone szeregiem badań diagnostycznych. Dobór danego leku powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację chorego.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Infliksymab – leczenie prowadzi do wystąpienia poprawy PASI 75 u 80% chorych w ciągu 10 tyg. terapii. Efekt ten utrzymuje się do 50 tyg. u 61%. Preparat ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części chorych występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Dodatkowe podawanie małych dawek MET zapobiega tworzeniu przeciwciał neutralizujących lek. Wyniki badań wskazują, że infliksymab powoduje istotną poprawę jakości życia już w 10. tygodniu terapii. Leczenie infliksymabem jest w większości przypadków dobrze tolerowane. U niektórych osób mogą powstać odczyny zapalne w miejscu wlewu dożylnego (które można zredukować poprzez skojarzone podawanie z MET), sporadycznie stwierdza się reaktywację gruźlicy, rozwój chorób demielinizacyjnych, postaci nerkowej i neurologicznej tocznia rumieniowatego lub trombocytopenii.</p> <p>Etanercept wykazuje w 12 tyg. leczenia skuteczność na poziomie odpowiedzi PASI 75 u 47% chorych, a w 24. tyg. u 59%, choć pierwsze pozytywne efekty widoczne są zazwyczaj między 4. a 8. tygodniem. Jeśli w ciągu pierwszych 12 tyg. u chorego nie wystąpi odpowiedź PASI 50 należy przerwać leczenie ETA. Etanercept, poza pozytywnym wpływem na przebieg choroby, oddziałuje korzystnie na jakość życia chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą miejscowe odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia, kaszel, bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych.</p> <p>Adalimumab prowadzi do uzyskania odpowiedzi PASI 75 u 71% chorych w 16. tyg. leczenia. W 48. tyg. odpowiedź PASI 75 stwierdza się u 83% chorych, PASI 90 u 58%, a PASI 100 u 32% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą bóle głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych.</p>		
BAD 2017	<p>Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu</u>, u których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest skuteczne, a choroba ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków (siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10 lub PASI ≥10, lub przynajmniej „umiarkowany” wynik w skali PGA²⁰); 		

²⁰ ang. *physician's global assessment* – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w określonych miejscach łuszczycy ma ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem i/lub poważnymi dolegliwościami (np. łuszczycy paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycy skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Należy rozważyć terapię lekami biologicznymi u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby, cierpią jednocześnie na ŁZS lub łuszczycy jest oporna na leczenie (siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Wymieniono następujące inhibitory TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ infliksymab (podawany dożylnie) – zalecany u chorych z bardzo ciężkim nasileniem, lub gdy terapia innymi lekami biologicznymi była nieskuteczna (siła rekomendacji: mocna); ⊗ adalimumab (podawany podskórnie), rozważany również jako I linia leczenia u chorych z artropatią łuszczycową (siła rekomendacji: mocna); ⊗ etanercept (podawany podskórnie). <p>Rozważając terapię biologiczną, przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, takie jak: cel leczenia, fenotyp choroby, nasilenie choroby i wpływ na funkcjonowanie chorego, współistniejące ŁZS, odpowiedź na poprzednie leczenie. Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek i masę ciała chorego, współistniejące schorzenia (w przeszłości lub obecne), preferencje chorego dotyczące sposobu częstości podania (siła rekomendacji: mocna).</p>		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	<p>Zaleca się stosowanie leków biologicznych jako II linii leczenia u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, wykazano przeciwwskazania lub brak tolerancji</u>. Zaleca się stosowanie adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Etanercept jest lekiem biologicznym zalecanym u kobiet w ciąży z ciężką łuszczycą plackowatą (siła rekomendacji: słaba).</p>		
NICE 2017	<p>U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, zaleca się stosowanie:</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumabu i etanerceptu u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>ciężkim nasileniu</u> definiowaną jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10; ⊗ infliksymabu u chorych na łuszczycę plackowatą o <u>bardzo ciężkim nasileniu</u>, definiowaną jako wyniki w skali PASI ≥ 20 oraz DLQI ≥ 18. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć, gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub ⊗ 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. 		
AMA 2012	<p>Chorzy z przewlekłą <u>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> mogą być leczeni lekami biologicznymi takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab – może być pierwszą linią leczenia systemowego <u>łuszczycy plackowatej</u>, w porównaniu do metotreksatu jest bezpieczniejszy i skuteczniejszy; jest podawany podskórnie, dawka inicjująca wynosi 80 mg, następnie w każdym kolejnym tygodniu podaje się adalimumab w dawce równej 40 mg; ⊗ etanercept – często stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego <u>chronicznej łuszczycy plackowatej</u>; podaje się go podskórnie w dawce 2 x 50 mg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 1 x 50 mg/tydzień. U chorych, którzy w 24. tygodniu nie zareagowali odpowiednio na leczenie, należy rozważyć utrzymanie dawki 2 x 50 mg/tydzień. Dawka ta nie jest związana z żadnymi dodatkowymi problemami związanymi z bezpieczeństwem stosowania; ⊗ infliksymab – stosowany w postaci wlewu dożylnego, jest lekiem szybko działającym, stosowanym często jako druga lub trzecia linia leczenia biologicznego <u>chronicznej łuszczycy plackowatej</u>. Lek podaje się w 3 wlewach dożylnych (5 mg/kg) w ciągu 6. tygodniowego okresu indukcji (w tygodniach 0., 2. i 6.), a kolejno następane infuzje co 8 tygodni. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
Terapia inhibitorami ścieżki IL12/23 lub IL17 (leki biologiczne)			
AAD-NPF 2019	<p>Ustekinumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I, III]; ⊛ zalecane dawki początkowe UST [siła rekomendacji: A]: <ul style="list-style-type: none"> ⊛ w przypadku chorych o masie ciała ≤100 kg, zaleca się podanie 45 mg podskórnie w 0. tygodniu oraz 4 tygodnie później, kolejne dawki 45 mg należy podawać podskórnie co 12 tygodni; ⊛ w przypadku chorych o masie ciała >100 kg, 90 mg podane podskórnie w 0. tygodniu oraz 4 tygodnie później, kolejne dawki 90 mg należy podawać podskórnie co 12 tygodni; ⊛ w przypadku chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na standardowe dawkowanie ustala się alternatywną terapię: stosuje się wyższe dawki (90 mg zamiast 45 mg dla chorych o masie ciała ≥100 kg) lub zwiększa się częstotliwością podawania zastrzyków (np. co 8 tygodni w fazie podtrzymującej) [siła rekomendacji: A]; ⊛ UST może być stosowany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i podeszw (łuszczycy dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; ⊛ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊛ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III]; ⊛ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Istnieją ograniczone dowody na temat zastosowania UST w leczeniu łuszczycy odwróconej i kropelkowej [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; ⊛ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; 	<p>Ustekinumab (Stelara®) [ChPL Stelara®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i fotochemioterapią.</p> <p>Sekukinumab (Cosentyx®) [ChPL Cosentyx®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego.</p> <p>Iksekizumab (Taltz®) [ChPL Taltz®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych</p>	<p>Ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab refundowane są w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Guselkumab, tylindakizumab, brodalumab oraz ryzankizumab nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w celu zwiększenia skuteczności UST w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się skojarzenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; ⊗ terapię UST można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; ⊗ w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ leczenie UST można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; ⊗ w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię UST można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III]; ⊗ UST może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; <p>Guselkumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; ⊗ zalecana dawka GUS wynosi 100 mg podawana samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym w 0. i 4. tygodniu, a następnie co 8 tygodni [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą skóry głowy, paznokci i łuszczycą plackowatą dłoni i stóp [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; <p>Tyludrakizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; 	<p>wymagających leczenia systemowego.</p> <p>Tyludrakizumab (Ilumetri®) [ChPL Ilumetri®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.</p> <p>Guselkumab (Tremfya®) [ChPL Tremfya®] jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p>Brodalumab (Kyntheum®) [ChPL Kyntheum®] jest wskazany do leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego.</p> <p>Ryzankizumab (Skyrizi®) [ChPL Skyrizi®] jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecana dawka to 100 mg podawane przez lekarza w gabinecie, we wstrzyknięciu podskórnym w 0. i 4. tygodniu, a następnie co 12 tygodni [siła rekomendacji: A]; <p>Ryzankizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RIS nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania przez FDA, jednak może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; ⊗ zatwierdzona dawka będzie prawdopodobnie wynosić 150 mg podawanych samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni [siła rekomendacji: A]; <p>Leki blokujące interleukinę 17 (sekukinumab, iksekizumab oraz brodalumab).</p> <p>Sekukinumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecana dawka początkowa SEK w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., wynosi 300 mg podawane w samodzielnie wykonanym wstrzyknięciu podskórnym, a następnie 300 mg podawane co 4 tygodnie [siła rekomendacji: A]; ⊗ zalecana dawka podtrzymująca SEK po początkowych 12 tygodniach leczenia wynosi 300 mg podawane co 4 tygodnie [siła rekomendacji: A]; ⊗ zalecany jest w dawce 300 mg, która jest bardziej skuteczna niż dawka 150 mg [siła rekomendacji: A]; ⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dotyczącą głowy i szyi, w tym także skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; ⊗ SEK jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; ⊗ SEK jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dłoni o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą krostkową dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: brak danych, ocena na podstawie opinii ekspertów]; 	osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia systemowego.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ SEK może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą erytrodermiczną [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; <p>Iksekizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecana dawka początkowa IKS wynosi 160 mg podawana samodzielnie we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie 80 mg w 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tygodniu [siła rekomendacji: A]; ⊗ zalecana dawka podtrzymująca IKS po początkowych 12 tygodniach wynosi 80 mg podawane co 4 tygodnie [siła rekomendacji: A]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą erytrodermiczną [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ IKS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z uogólnioną łuszczycą krostkową [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; <p>Brodalumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A]; ⊗ może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z uogólnioną łuszczycą krostkową [siła rekomendacji: B]; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecana dawka BRO wynosi 210 mg podawana w samodzielnie wykonanym wstrzyknięciu podskórnym w 0., 1. i 2. tygodniu, a następnie 210 mg podawane co 2 tygodnie [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; ⊗ BRO jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii i nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub też utracili odpowiedź na leczenie uzyskaną po zastosowaniu innych terapii systemowych. 		
FSD 2019	<p>Ustekinumab: Podanie podskórne: 45 mg w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych o masie ciała >100 kg: ten sam schemat, z zastosowaniem dawki 90 mg.</p> <p>Sugerowana strategia zwiększania dawki (poza wydanym zaleceniem): 90 mg UST co 12 tygodni (u chorych o masie ciała <100 kg) lub 90 mg UST co 8 tygodni (u chorych o masie ciała >100 kg) (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> NB-UVB (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia UST (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania UST przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p>Biorąc pod uwagę krótko- i długoterminową ocenę skuteczności, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i wskaźniki przetrwania leków dla dostępnych leków biologicznych, zalecane jest, aby adalimumab lub ustekinumab były preferowanymi lekami biologicznymi pierwszej linii leczenia (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). Jeśli cele leczenia nie zostały osiągnięte, należy rozważyć zamianę produktów leczniczych (tj. UST na ADA lub inny inhibitor TNF-alfa lub odwrotnie) lub rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem IL-17 (rekomendacja wydana na podstawie opinii eksperta).</p> <p>Sekukinumab: Podanie podskórne: dawka 300 mg dostarczona w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg. 300 mg podawane w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie 300 mg co 4 tygodnie. Bez konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> Brak danych dotyczących łuszczycy skóry. Może być stosowany w połączeniu z LMPCh w leczeniu ŁZS (rekomendacja w skali GRADE: C).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Środki ostrożności: Należy unikać stosowania SEK u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Iksekizumab: Dawka początkowa wynosi 160 mg, a następnie 80 mg co drugi tydzień do 12 tygodnia i kolejno 80 mg co 4 tygodnie. Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p>Terapia przerywana: leczenie można przerwać u chorych, którzy osiągną PGA 0/1 w 12. tygodniu, a następnie stosować ponownie w przypadku nawrotu choroby (80 mg co 4 tygodnie) (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Środki ostrożności: Należy unikać stosowania u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>		
Gisoni 2017	<p>Ustekinumab: Łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują brak tolerancji wobec innych terapii systemowych, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p>Dawkowanie: Dawka 45 mg dla chorych o masie ciała ≤100 kg i 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg podawana w tygodniach 0. i 4. (indukcja), a następnie co 12 tygodni.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Sekukinumab: Łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii systemowej.</p> <p>Dawkowanie: 300 mg (podanych jako dwa wstrzyknięcia podskórne po 150 mg) z początkowym dawkowaniem w tygodniach 0., 1., 2. i 3., a następnie comiesięczne dawkowanie podtrzymujące rozpoczynające się w 4. tygodniu.</p>		
PTD 2018 (część II)	<p>Leki blokujące interleukinę 17 (iksekizumab, sekukinumab oraz brodalumab). PASI 75 dla tej grupy leków wynosi ok. 80-90%, a ok. 70% chorych osiąga poprawę PASI 90.</p> <p>Iksekizumab należy przyjmować podskórnie w 0. tygodniu w dawce 160 mg, 80 mg w 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tyg., a następnie 80 mg co 4 tyg.</p> <p>Sekukinumab podawany jest podskórnie w dawce 300 mg w 0., 1., 2. i 3. tyg., a następnie raz w miesiącu dawka podtrzymująca.</p> <p>Brodalumab podawany jest również podskórnie w dawce 210 mg w 0., 1. i 2. tyg., a następnie co 2 tyg.</p> <p>Głównymi działaniami niepożądanymi blokerów IL-17 są infekcje grzybicze. Leki te przeciwwskazane są u chorych ze współistniejącą chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Wśród leków z grupy brokerów IL-12 oraz IL-23 wymienia się: ustekinumab, guselkumab oraz tyl drakizumab.</p> <p>Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i łuszczycowym zapaleniu stawów. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy, terapia ustekinumabem ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Odpowiedź PASI 75 w 12 tyg. osiągnęło ok. 70% chorych przyjmujących GUS lub TIL.</p> <p>UST stosuje się podskórnie w dawce 45 mg (u chorych o m.c. <100 kg) lub 90 mg (u pozostałych chorych) w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tyg.</p> <p>GUS podawany jest również podskórnie w dawce 100 mg w 0. oraz 4. tyg., a następnie co 8 tyg.</p> <p>TIL także stosuje się podskórnie w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
BAD 2017	<p>Leczenie lekami biologicznymi (w tym ustekinumabem dożylnie) zaleca się u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu, u których leczenie innymi lekami systemowymi nie jest możliwe lub nie jest skuteczne.</u></p> <p>Wymienia się: ustekinumab oraz sekukinumab.</p> <p>Leki biologiczne zaleca się stosować, gdy choroba ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków (siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10 lub PASI ≥10, lub przynajmniej „umiarkowany” wynik w skali PGA); ⊗ w określonych miejscach łuszczycy ma ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem i/lub wysokim odczuwaniem bólu (np. łuszczycy paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycy skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Należy rozważyć terapię lekami u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby lub cierpią jednocześnie na ŁZS, lub u których łuszczycy jest oporna na leczenie (siła rekomendacji: mocna).</p> <p>Ustekinumab zaleca się stosować również w I linii leczenia przy spełnieniu powyższych warunków (siła rekomendacji: mocna), z kolei sekukinumab zalecany jest jako lek I linii u dorosłych chorych ze współistniejącym lub bez ŁZS (siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Ustekinumab podaje się podskórnie w następującym schemacie: 45 mg (90 mg jeżeli >100 kg m.c.), 4 tygodnie później – 45 mg, a następnie co 12 tygodni. Sekukinumab – 300 mg w dwóch infuzjach podskórnych 2 x 150 mg, w tygodniu 0., 1., 2. i 3. Od tygodnia 4. – dawka podtrzymująca 1 x 300 mg/miesiąc.</p> <p>Iksekizumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, inhibitor IL17; rekomendowany w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do terapii systemowej. Dawka inicjująca, podawana podskórnie, wynosi 160 mg, następnie 80 mg co 2 tygodnie do 12. tygodnia. Po 12. tygodniu terapię kontynuują się w dawce 80 mg co 4 tygodnie. Jeżeli terapia po 16 – 20 tygodniach nie przynosi oczekiwanych rezultatów należy rozważyć jej dyskontynuację. Przeciwwskazania do stosowania iksekizumabu to choroby zapalne jelit, np. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nawracające kandydozy (pleśniawki). Nieznane jest ryzyko dla płodu.</p>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	Rozważając terapię biologiczną, przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, takie jak: cel leczenia, fenotyp choroby, nasilenie choroby i wpływ na funkcjonowanie chorego, współistniejące ŁZS, odpowiedź na poprzednie leczenie. Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek i masę ciała chorego, współistniejące schorzenia (w przeszłości lub obecne), preferencje chorego dotyczące sposobu podania i częstości (siła rekomendacji: mocna).		
EDF/EADV/IPC 2015 i 2017	Zaleca się leczenie ustekinumabem w II linii u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> , u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania lub brak tolerancji. Zaleca się stosowanie ustekinumabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie wstępne i leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna, oparta na dowodach i porozumieniu). Stosując SEK jako lek I lub II linii należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne oraz regionalne rozporządzenia.		
NICE 2017	<p>U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ iksekizumabu, ustekinumabu i sekukinumabu u chorych na łuszczycę plackowatą <u>o ciężkim nasileniu</u> definiowaną jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku iksekizumabu i sekukinumabu ocenie należy poddać chorych po 12 tygodniach leczenia, natomiast ustekinumabu – po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź oznacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub ⊗ 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
AMA 2012	<p>Ustekinumab może być zastosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego chorych na <u>chroniczną łuszczycę plackowatą</u>. W porównaniu do etanerceptu jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy.</p>			
Terapia inhibitorami limfocytów T (leki biologiczne)				
AMA 2012	<p>Alefacept przeznaczony jest do leczenia sekwencyjnego. Może być zastosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego <u>przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>. Brakuje jednak dowodów na całkowite ustąpienie objawów po zastosowaniu alefaceptu, jednocześnie posiada on bardzo dobry profil bezpieczeństwa, jeżeli liczba cząsteczek CD4 na limfocytach T jest monitorowana. Podobnie jak inne leki biologiczne, stosowany jest często w skojarzeniu np. z fototerapią UVB.</p>		<p>Alefacept przeznaczony jest do leczenia dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię.</p>	<p>Alefacept nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
Postępowanie w przypadku chorób współistniejących²¹				
AAD-NPF 2019a	<p>Choroby zapalne jelit: U chorych na IBD należy unikać stosowania leków z grupy inhibitorów IL-17 (Siła rekomendacji: C, Poziom dowodu: 1) Chorzy, u których doszło do wykształcenia wykwitów łuszczycowych w trakcie terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa skuteczne mogą odpowiedzieć na inne leki stosowane w leczeniu łuszczycy i kontynuować leczenie IBD. W przypadku braku poprawy należy zaprzestać stosowania inhibitorów TNF-alfa. (Siła rekomendacji: B)</p>			
FSD 2019	<p>Łuszczycowe zapalenie stawów: Konieczna jest aktywna współpraca lekarza dermatologa i reumatologa.</p>			

²¹ ze względu na charakter rekomendacji i brak odniesień do opcji terapeutycznych innych niż w zaleceniach zamieszczonych powyżej odstąpiono od ponownego przedstawiania danych o wskazaniach rejestracyjnych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy oraz na temat ich finansowania

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<p>Pierwszy etap leczenia: Należy rozpocząć leczenie NLPZ bez lub ze skojarzeniem z zastrzykami glikokortykosteroidowymi. Jeżeli po leczeniu trwającym 3-6 miesięcy uzyskana zostanie remisja kliniczna lub co najmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, zalecane jest kontynuowanie leczenia. W przypadku kiedy nie odnotowuje się satysfakcjonujących efektów terapii, należy przejść do drugiego etapu leczenia.</p> <p>W przypadku kiedy obserwowane są niekorzystne czynniki prognostyczne takie jak: ≥ 5 stawów zajętych chorobą, zmiany radiograficzne, podniesione stężenie któregośkolwiek markera ostrej fazy i objawy pozastawowe, w szczególności zapalenie palców (z lub bez istotnego obserwowanego zajęcia chorobą skóry) należy przejść od razu do drugiego etapu leczenia.</p> <p>Jeżeli obserwowany jest duży wpływ choroby na skórę, należy postępować zgodnie z wytycznymi leczenia łuszczycy plackowatej.</p> <p>Drugi etap leczenia: Jeżeli zastosowane w pierwszym etapie terapii okazały się toksyczne dla chorego i/lub nie wywołały one oczekiwanej odpowiedzi, należy rozpocząć stosowanie MET. Jeżeli po leczeniu trwającym 3-6 miesięcy uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy przejść do trzeciego etapu leczenia.</p> <p>Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania MET należy rozpocząć stosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny. Jeżeli po upływie 3-6 miesięcy uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy przejść do trzeciego etapu leczenia.</p> <p>W przypadku występowania osiowej postaci ŁZS lub ostrego zapalenia przyczepów ścięgniętych należy przejść od razu do trzeciego etapu leczenia rozpoczynając terapię lekami biologicznymi.</p> <p>Trzeci etap leczenia: Jeżeli zastosowane w drugim etapie terapii okazały się toksyczne dla chorego i/lub nie wywołały one oczekiwanej odpowiedzi, należy rozpocząć stosowne leczenie w zależności od obecności lub braku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych. Jeżeli są one obserwowane należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi.</p> <p>Terapia lekami biologicznymi: jeżeli nasilenie ŁZS jest większe niż nasilenie łuszczycy ogółem należy zapoczątkować stosowanie ADA, natomiast jeżeli nasilenie łuszczycy ogółem jest większe niż nasilenie ŁZS należy przyjmować UST lub ADA. Jeżeli po upływie 3-6 miesięcy uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy przejść do czwartego etapu leczenia.</p> <p>Jeżeli niekorzystne czynniki prognostyczne nie są obserwowane należy rozpocząć stosowanie drugiego LMPCh (leflunomid, sulfasalazyna, metotreksat, cyklosporyna). Jeżeli istnieje przeciwwskazanie do stosowania LMPCh oraz leków biologicznych, należy rozważyć przyjmowanie apremilastu. Jeżeli po 3-6 miesiącach leczenia nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi.</p> <p>Czwarty etap leczenia: Jeżeli zastosowane w trzecim etapie terapii okazały się toksyczne dla chorego i/lub nie wywołały one oczekiwanej odpowiedzi, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeśli nasilenie ŁZS jest większe niż nasilenie łuszczycy ogółem zmienić przyjmowany produkt leczniczy na inny inhibitor TNF-alfa lub lek z grupy inhibitorów IL-17; 			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>⊗ jeśli nasilenie łuszczycy ogółem jest większe niż nasilenie ŁZS zmienić przyjmowany produkt leczniczy na inny inhibitor TNF-alfa lub lek z grupy inhibitorów IL-12/23 bądź inhibitory IL-17 lub docelowy lek modyfikujący przebieg choroby.</p> <p>Jeżeli po upływie 3-6 miesięcy leczenia uzyskana została remisja kliniczna (stwierdzenie braku obecności objawów) lub przynajmniej osiągnięcie niskiej aktywności choroby, należy kontynuować leczenie. W przypadku kiedy nie odnotowano satysfakcjonujących efektów leczenia, należy zaprzestać przyjmowanej terapii.</p> <p>Nadużywanie alkoholu</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowana terapia wąskozakresowym UVB (rekomendacja w skali GRADE: C) względem stosowania PUVA; ⊗ acytretyna, metotreksat i cyklosporyna nie powinny być rozważane w ramach pierwszej linii leczenia systemowego (rekomendacja w skali GRADE: B). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory-IL17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowana terapia inhibitorami TNF-alfa (w szczególności INF w celu poprawy odpowiedzi) lub UST (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ należy rozważyć zastosowanie inhibitora IL-17 lub apremilastu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – populacja chorych wykluczona z udziału w badaniach klinicznych. <p>Karmienie piersią</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowana terapia wąskozakresowym UVB (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) lub cyklosporyną (rekomendacja w skali GRADE: A); ⊗ należy rozważyć terapię MET (rekomendacja w skali GRADE: C) (należy odczekać 1 dobę po podaniu dawki metotreksatu przed karmieniem piersią); ⊗ należy unikać terapii PUVA (niewystarczające dane) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ stosowanie acytretyny jest bezwzględnie przeciwwskazane (rekomendacja w skali GRADE: A). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeżeli nie istnieje inna alternatywa, należy rozważyć przyjmowanie leku z grupy inhibitorów TNF-alfa (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy unikać stosowania UST, inhibitorów IL-17 i apremilastu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – brak wystarczających danych. <p>Nowotwory (wyleczone)</p> <p>Konieczna jest ścisła współpraca z onkologiem i/lub zespołem interdyscyplinarnej opieki onkologicznej.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia MET lub fototerapia (za wyjątkiem występowania nowotworu skóry) lub acytretyną (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ należy unikać stosowania acytretyny (rekomendacja w skali GRADE: A). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ decyzji dotyczącej wyboru odpowiedniego leczenia należy dokonywać w oparciu o indywidualne podejście do danego przypadku (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ rozpoczęcie terapii lekiem biologicznym musi zostać omówione z onkologiem i opierać się o informacje dotyczące stadium i rokowania obecnego guza (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ jeżeli nie ma innej alternatywy należy rozważyć zastosowanie UST lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (najlepiej ETA lub ADA) (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania apremilastu oraz inhibitorów-IL17 w tej populacji chorych. <p>Choroba demielinizacyjna</p> <p>Do leczenia należy zaangażować lekarza neurologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia MET (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ można rozważyć stosowanie fototerapii (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania acytretyny i cyklosporyny (należy mieć świadomość neurotoksycznego działania cyklosporyny) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory-IL17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane jest leczenie UST (rekomendacja w skali GRADE: C) – dostępna mniejsza ilość danych w porównaniu do inhibitorów IL-17; ⊗ należy rozważyć przyjmowanie inhibitorów IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: C) – nie zaobserwowano negatywnego efektu stosowania SEK w populacji chorych na stwardnienie rozsiane w fazie II badań; ⊗ należy unikać przyjmowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania apremilastu. <p>Cukrzyca</p> <p>Do leczenia, w przypadku niekontrolowanej cukrzycy, należy zaangażować lekarza diabetologa.</p> <p>Jeżeli istnieje taka możliwość należy opóźnić rozpoczęcie stosowania terapii u chorych, u których stężenie glikohemoglobiny wynosi >8%.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie fototerapii (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ w przypadku chorych, u których nie stwierdzono dyslipidemii należy rozważyć zastosowanie acytretyny (rekomendacja w skali GRADE: C); 			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]	
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie	Wskazanie w ChPL ¹⁹		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć zastosowanie MET w przypadku gdy fototerapia i acytretyna są przeciwwskazane (rekomen-dacja w skali GRADE: B) – konieczne jest zachowanie ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko infekcji i zwłóknienia wątroby; ⊗ należy unikać stosowania acytretyny (rekomen-dacja w skali GRADE: B). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane jest stosowanie leków biologicznych o krótkim czasie półtrwania lub takich, o których wiadomo, że charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia zakażenia – należy unikać stosowania INF (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy zapoznać się z informacjami na temat ryzyka dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych; ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitory IL-17 oraz apremilastu aby móc wydać rekomendację, jednak nie zanotowano przeciwwskazań. <p>Niewydolność serca</p> <p>Do leczenia należy zaangażować lekarza kardiologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym UVB (rekomen-dacja w skali GRADE: C) lub acytretyną (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów) lub MET (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy unikać stosowania cyklosporyny z powodu powiązanego z jej stosowaniem wzrostu ciśnienia krwi (rekomen-dacja w skali GRADE: A). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku stwierdzenia niewydolności serca I klasy czynnościowej według NYHA lub przewlekłej niewydolności serca II klasy (II CHF) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów TNF-alfa (najlepiej ETA) lub UST (rekomen-dacja w skali GRADE: C); ⊗ w przypadku stwierdzenia niewydolności serca III klasy czynnościowej według NYHA lub przewlekłej niewydolności serca IV klasy (IV CHF) preferowana jest terapia UST (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy unikać stosowania inhibitorów TNF-alfa w przypadku występowania niewydolności serca III klasy czynnościowej według NYHA lub przewlekłej niewydolności serca IV klasy (IV CHF) z uwagi na ich szkodliwość w rozważanej populacji (rekomen-dacja w skali GRADE: A); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 oraz apremilastu aby móc wydać rekomendację, jednak nie zanotowano przeciwwskazań. <p>Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C</p> <p>Do leczenia należy zaangażować lekarza hepatologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym UVB (rekomen-dacja w skali GRADE: C) niż PUVA; ⊗ u chorych, u których aktywność enzymów wątrobowych pozostaje prawidłowa, można rozważyć stosowanie acytretyny (rekomen-dacja w skali GRADE: C); 			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie			
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C należy rozważyć zastosowanie cyklosporyny (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat leczenia cyklosporyną chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (aktywnym, nieaktywnym, utajonym lub przebyłym) aby móc wydać rekomendację; ⊗ stosowanie metotreksatu można rozważyć jedynie w przypadku wyleczonego wirusowego zapalenia wątroby typu B (rekomendacja w skali GRADE: C). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV DNA >2000 j/ml) należy opóźnić rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF-alfa do momentu opanowania infekcji za pomocą wdrożenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego (rekomenadacja w skali GRADE: C); ⊗ w przypadkach nieaktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV DNA <2000 j/ml, prawidłowa aktywność transaminaz, HbsAg+), przy zastosowaniu profilaktyki przeciwwirusowej i regularnych badań czynności wątroby oraz ścisłym monitorowaniu obciążenia DNA HBV najpierw należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF-alfa (najlepiej ETA) rekomendacja w skali GRADE: C) przed zastosowaniem UST (dostępność mniejszej ilości danych na ten temat) (rekomenadacja w skali GRADE: C); ⊗ w przypadku chorych, u których stwierdzono utajone WZW typu B (HBV DNA <200 j/ml, HbsAg-, antyHBc+, antyHBs-), wyleczone WZW typu B (antyHbs+) lub przewlekłe WZW typu C należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF-alfa w połączeniu z regularnymi badaniami wątroby i ścisłym monitorowaniem HBsAg/HCV RNA (rekomenadacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 oraz apremilastu aby móc wydać rekomendację. <p>Zakażenie wirusem HIV</p> <p>Do leczenia należy zaangażować odpowiedniego specjalistę.</p> <p>Należy przeprowadzić optymalizację efektywnego leczenia przeciwwirusowego (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy ściśle kontrolować infekcje bakteryjne i prątkowe.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym UVB (rekomenadacja w skali GRADE: C) niż PUVA; ⊗ można rozważyć stosowanie acytretyny lub metotreksatu (rekomenadacja w skali GRADE: C); ⊗ zastosowanie cyklosporyny należy rozważyć jedynie w przypadku kiedy stosowanie leczenia wąskozakresowym UVB, acytretyną lub metotreksatem jest przeciwwskazane (rekomenadacja w skali GRADE: C); <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć stosowanie ETA (przed rozważeniem ADA, UST, INF), w przypadku kiedy nie istnieje inna alternatywa, a miano wirusa pozostaje ciągle niewykrywalne (rekomenadacja w skali GRADE: B); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 oraz apremilastu aby móc wydać rekomendację. 			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Nieswoiste zapalenie jelit Należy rozważyć zaangażowanie gastroenterologa w leczenie.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia MET (rekommendacja w skali GRADE: A); ⊗ należy rozważyć stosowanie cyklosporyn (rekommendacja w skali GRADE: B) lub wąskozakresowego UVB (rekommendacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania acytretyny aby móc wydać rekomendację. <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia ADA, INF lub UST (rekommendacja w skali GRADE: A); ⊗ należy unikać przyjmowania leków z grupy inhibitorów IL-17 (rekommendacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania apremilastu aby móc wydać rekomendację. <p>Choroby wątroby (marskość, zwłóknienie) W leczenie należy zaangażować hepatologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym UVB (rekommendacja w skali GRADE: C) niż PUVA; ⊗ nie należy rozważać stosowania acytretyny i cyklosporyn jako pierwszej linii leczenia (rekommendacja w skali GRADE: C); ⊗ należy unikać stosowania metotreksatu (rekommendacja w skali GRADE: C). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych ze stłuszczeniem lub skompensowaną marskością wątroby należy rozważyć przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub UST (rekommendacja w skali GRADE: C); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania apremilastu oraz inhibitorów IL-17 aby móc wydać rekomendację. <p>Poważne ryzyko sercowo-naczyniowe W leczenie należy zaangażować kardiologa.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia MET (rekommendacja w skali GRADE: B); ⊗ należy rozważyć stosowanie fototerapii lub acytretyny (rekommendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy unikać stosowania cyklosporyny ze względu na jej wpływ na wzrost ciśnienia krwi (rekommendacja w skali GRADE: A). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa (rekommendacja w skali GRADE: A); 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć zastosowanie UST (rekomendacja w skali GRADE: A) lub inhibitorów IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: B) w przypadku braku odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa i uzyskania kontroli nad czynnikami ryzyka; ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania apremilastu aby móc wydać rekomendację, jednak nie zanotowano negatywnych opinii na ten temat. <p>Otyłość Należy zachęcić chorego do utraty wagi (rekomendacja w skali GRADE: B). Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowana fototerapia z zastosowaniem ostrożnego, stopniowego podnoszenia stosowanej dawki UV (rekomendacja w skali GRADE: C) lub przyjmowanie metotreksatu przy ścisłym monitorowaniu czynności wątroby (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ należy rozważyć stosowanie acytretyny (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ należy unikać stosowania cyklosporyny (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane przyjmowanie UST ze względu na sposób dawkowania oparty na masie ciała chorego i brak związku z przyrostem masy ciała (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ w przypadku braku odpowiedzi na leczenie UST należy rozważyć zastosowanie IKS (rekomendacja w skali GRADE: C) przed rozważeniem stosowania inhibitorów TNF-alfa, SEK i apremilastu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). <p>Ciąża Należy zachować ścisłą współpracę z ginekologiem-położnikiem i pediatrą, jeśli cyklosporyna lub inhibitory TNF-alfa są stosowane podczas ciąży. Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane zastosowanie leczenia wąskozakresowym UVB (rekomendacja w skali GRADE: B); ⊗ nie należy rozważać stosowania cyklosporyny (rekomendacja w skali GRADE: B); ⊗ należy unikać stosowania PUVA – brak wystarczających danych na ten temat (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie acytretyny i metotreksatu (rekomendacja w skali GRADE: A). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć rozpoczęcie lub utrzymanie przyjmowania ETA przez okres ciąży jeżeli nie istnieje inna alternatywa (rekomendacja w skali GRADE: C). ADA lub INF można przyjmować do 3. trymestru, jeśli nie ma innej alternatywy leczenia (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy unikać stosowania UST, leków z grupy inhibitorów IL-17 oraz apremilastu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – brak wystarczających danych na ten temat. <p>Planowanie ciąży</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna): przerwanie leczenia jest obowiązkowe w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosowania acytretyny: przerwać na 3 lata przed poczęciem (rekomendacja w skali GRADE: A); ⊗ stosowania metotreksatu: przerwać na 24 godziny przed poczęciem (w przypadku kobiet) i na 3 miesiące przed poczęciem (w przypadku mężczyzn) (rekomendacja w skali GRADE: A); ⊗ stosowania PUVA (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ nieprzerwane kontynuowanie terapii cyklosporyną (rekomendacja w skali GRADE: B) lub wąskozakresowym UVB (rekomendacja w skali GRADE: B) jest dozwolone. <p>Dруга linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć utrzymanie przyjmowania ETA jeżeli nie istnieje inna alternatywa (rekomendacja w skali GRADE: C). Jeżeli nie ma innej alternatywy leczenia można zainicjować lub kontynuować przyjmowanie ADA lub INF jeśli to konieczne, ale należy przerwać ich stosowanie pod koniec drugiego trymestru ciąży (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ należy unikać stosowania UST, leków z grupy inhibitorów IL-17 oraz apremilastu (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów) – brak wystarczających danych na ten temat. ⊗ jeżeli istnieje taka możliwość należy przerwać stosowanie inhibitorów TNF-alfa przed poczęciem (zgodnie z ChPL): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ na 3 tygodnie przed poczęciem w przypadku przyjmowania ETA; ⊗ na 20 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania ADA; ⊗ na 24 tygodnie przed poczęciem w przypadku przyjmowania INF; ⊗ zgodnie z ChPL należy przerwać następujące terapie (na 5–7 okresów półtrwania przed poczęciem): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ na 15 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania UST; ⊗ na 10 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania IKS; ⊗ na 20 tygodni przed poczęciem w przypadku przyjmowania SEK; ⊗ na 1 dzień przed poczęciem w przypadku przyjmowania apremilastu. <p>Zaburzenia psychiczne (depresja)</p> <p>Do leczenia należy zaangażować lekarza psychiatrę.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowana fototerapia lub stosowanie cyklosporyny (rekomendacja w skali GRADE: B); ⊗ należy rozważyć stosowanie MET (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów); ⊗ nie istnieją wystarczające dane na temat bezpieczeństwa stosowania acytretyny aby móc wydać rekomendację. <p>Dруга linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub UST (rekomendacja w skali GRADE: B); ⊗ należy unikać przyjmowania apremilastu (rekomendacja w skali GRADE: B) oraz leków z grupy inhibitorów IL-17 – możliwość wystąpienia efektu związanego z klasą do której należą produkty lecznicze (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>W leczeniu należy korzystać ze ścisłej współpracy z lekarzem nefrologiem.</p> <p>Określono 5 stadiów niewydolności nerek rozróżnianych poprzez otrzymane pomiary współczynnika filtracji kłębuszkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stadium 1: GFR <90 ml/min./1,73 m²; ⊗ stadium 2: GFR wynoszące od 60 do 89 ml/min./1,73 m²; ⊗ stadium 3: GFR wynoszące od 30 do 59 ml/min./1,73 m²; ⊗ stadium 4: GFR wynoszące od 15 do 29 ml/min./1,73 m²; ⊗ stadium 5: GFR <15 ml/min./1,73 m²; <p>Pierwsza linia leczenia systemowego (fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane leczenie wąskozakresowym UVB (rekomendacja w skali GRADE: C) niż PUVA; ⊗ jedynie w przypadku wczesnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek można rozważyć stosowanie metotreksatu lub acytretyny – GFR >60ml/min (rekomendacja w skali GRADE: C); ⊗ w przypadku 1 lub 2 stadium niewydolności nerek można zastosować leczenie metotreksatem w standardowej dawce; ⊗ w przypadku 3 stadium niewydolności nerek można zastosować leczenie metotreksatem ale standardową dawkę należy odpowiednio obniżyć; ⊗ w przypadku 4 lub 5 stadium niewydolności nerek nie należy stosować metotreksatu; ⊗ nie należy stosować cyklosporyny (rekomendacja w skali GRADE: A). <p>Druga linia leczenia systemowego (inhibitory TNF-alfa: ETA, ADA, INF), UST, inhibitory IL-17 (IKS, SEK), apremilast:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ preferowane przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub UST (rekomendacja w skali GRADE: B); <p>można rozważyć przyjmowanie apremilastu, jednak jego dawka musi zostać odpowiednio dostosowana, zgodnie z występującym stadium niewydolności nerek (rekomendacja w skali GRADE: C) bądź też można rozważyć przyjmowanie leków z grupy inhibitorów IL-17 (rekomendacja w skali GRADE: C).</p>		
Gisoni 2017	<p>Interakcje pomiędzy lekami</p> <p>Szczególnie w przypadku przyjmowania cyklosporyny lub MET należy zwrócić uwagę na ryzyko potencjalnie szkodliwych interakcji między lekami.</p> <p>Stosowanie acytretyny może pogorszyć rogowacenie skóry, które jest dość powszechne u osób w podeszłym wieku. MET należy stosować ostrożnie, ponieważ u osób starszych z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego może być wolniej wydalany z organizmu.</p> <p>Ciąża lub choroby planujący ciążę w najbliższej przyszłości</p> <p>Tazaroten jest teratogenem i dlatego jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. Należy unikać stosowania kwasy salicylowego, smoły węglowej i kalcypotriolu. Takrolimus, można stosować na wrażliwych obszarach, takich jak fałdy twarzy i skóry, gdzie nie ma innej alternatywy leczenia, ponieważ jego adsorpcja systemowa jest bardzo niska.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Fototerapia NB-UVB jest uważana za bezpieczną i przydatną w leczeniu chorych w ciąży. Zdecydowanie zaleca się suplementację kwasu foliowego podczas fototerapii i monitorowanie jego stężenia. Chorych należy poinformować, że fototerapia może wywoływać lub nasilać występowanie ostudy. Psoraleny są znanymi mutagenami, a terapia PUVA jest wyraźnie związana z niską masą urodzeniową i prawdopodobnie przedwczesnymi nieprawidłowościami płodowymi, dlatego też jej stosowanie jest przeciwwskazane w czasie ciąży.</p> <p>Acytretyna jest przeciwwskazana; należy unikać zajścia w ciążę przez co najmniej 2 lata po zaprzestaniu jej stosowania.</p> <p>MET należy odstawić na 3 miesiące przed zajściem w ciążę, a w przypadku nieplanowanej ciąży należy go odstawić natychmiast. Kobieta powinna zostać skierowana po poradę położniczą. Antykoncepcja męska jest zalecana u chorych otrzymujących MET na czas co najmniej 3 miesięcy przed planowaną ciążą.</p> <p>Cyklosporyna nie jest teratogenem, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy unikać jej przyjmowania w czasie ciąży.</p> <p>Leczenie INF i ADA należy przerywać w ostatnim trymestrze ciąży. Nie zaleca się przeprowadzania żywych szczepień w czasie pierwszych 6 miesięcy życia u potomstwa kobiet, które podczas ciąży przyjmowały terapię lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Z powodu krótszego okresu półtrwania i mniejszego stopnia transportu przez łożysko ETA może być bezpieczniejszą opcją, jeśli w czasie ciąży wymagana jest terapia lekami biologicznymi.</p> <p>Należy unikać przyjmowania UST podczas karmienia piersią.</p> <p>Należy rozważyć wszystkie alternatywy leczenia łuszczycy w czasie ciąży, z preferowanym zastosowaniem fototerapii NB-UVB.</p> <p>Leki biologiczne mogą być stosowane tylko w wyjątkowych sytuacjach wysokiej potrzeby i wtedy, gdy nie są dostępne żadne inne alternatywne metody leczenia.</p> <p>Chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub B</p> <p>Ze względu na niski potencjał wchłaniania systemowego, miejscowe terapie stosowane w leczeniu łuszczycy można uznać za bezpieczne u chorych z zapaleniem wątroby.</p> <p>NB-UVB jest istotną opcją leczenia w rozważanej populacji chorych. W przypadku chorych z pozytywnym wynikiem testu na WZW typu C stosowanie cyklosporyny, inhibitorów TNF-alfa i UST jest bezpieczne, jeśli dokonuje się ścisłego monitorowania czynności wątroby i monitorowania miana wirusa.</p> <p>Wśród chorych z pozytywnym wynikiem HBsAg+ zaleca się przeprowadzenie leczenia przeciwwirusowego, rozpoczynając je na 2-4 tygodnie przed podaniem leczenia biologicznego do 6-12 miesięcy po jego zakończeniu. U chorych z utajonym zakażeniem WZW typu B zalecane jest monitorowanie HBsAg oraz HBV DNA co 3 miesiące.</p> <p>Stosowanie MET jest przeciwwskazane u chorych z WZW typu B lub C jak również alkoholową chorobą wątroby.</p> <p>Acytretynę można przyjmować, jednak zachowując przy tym ostrożność.</p> <p>Chorzy z zakażeniem HIV</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie	Wskazanie w ChPL ¹⁹	
	<p>Terapia miejscowa z fototerapią lub bez powinna być zalecana jako pierwsza linia leczenia. Fototerapia (NB-UVB lub PUVA) w monoterapii lub w skojarzeniu z acytretyną wydaje się bezpieczna i skuteczna. Należy jednak wziąć pod uwagę, że chorzy zakażeni wirusem HIV mogą podlegać fototoksyczności ze względu na leki fotouczulające, takie jak trimetoprim lub stosowanie wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych z tej populacji spowodowanego immunosupresją, zaleca się ostrożne stosowanie fototerapii jako leczenia indukcyjnego, a nie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Acytretyna może być stosowana jako druga linia leczenia. Zaleca się ostrożność, gdy terapia acytretyną jest skojarzona z przyjmowaniem inhibitorów proteazy (takich jak indynawir) ponieważ może ona zwiększać ryzyko występowania działań niepożądanych podobnych do tych występujących przy stosowaniu retinoidów, takich jak rogowacenie śluzówki nosa, zapalenie warg, zanokcica i hiperlipidemia.</p> <p>Przyjmowanie MET i cyklosporyny wśród populacji chorych z zakażeniem HIV może być rozważane tylko w przypadkach łuszczycy odpornej i o ciężkim nasileniu.</p> <p>Cyklosporyna powinna być przepisywana w mniejszej dawce (np. 2,5 mg/kg/dobę), z jednoczesnym monitorowaniem jej stężenia w surowicy z powodu możliwej zwiększonej biodostępności, w przypadku skojarzenia z inhibitorami proteazy.</p> <p>Stosowanie MET powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na ryzyko leukopenii lub toksyczności wątroby, które mogą wystąpić u chorych otrzymujących HAART.</p> <p>Seropozytywni chorzy, którzy przestrzegają schematów leczenia i często poddawani są monitorowaniu, a u których nie powiodło się zastosowanie innej metody leczenia, mogą zostać kandydatami do terapii lekami biologicznymi. Z powodu mniejszego wpływu immunosupresyjnego i dostępnej większej liczby zgłoszonych przypadków stosowanie ETA może zostać zaproponowane przed innymi lekami z tej grupy. Uzgodniono, że terapię biologiczną u chorych z HIV można rozważyć tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ osób z łuszczycą o ciężkim nasileniu; ⊗ osób z wiramią utrzymującą się stale poniżej poziomu wykrywalności; ⊗ w przypadku gdy inne metody terapeutyczne okazały się nieskuteczne; ⊗ pozostawania we współpracy z infektologiem. <p>Chorzy z utajonym zakażeniem gruźlicą</p> <p>Badanie przesiewowe w kierunku utajonego zakażenia gruźlicą (LTBI, ang. <i>latent tuberculosis infection</i>) jest obowiązkowe u chorych, którzy są kandydatami do terapii lekami biologicznymi ze względu na zwiększone ryzyko reaktywacji LTBI, szczególnie w przypadku stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że podczas leczenia biologicznego (nawet wtedy kiedy LTBI było prawidłowo leczone), ciągle istnieje ryzyko wystąpienia aktywnej gruźlicy, dlatego zalecane jest przeprowadzanie ponownego, corocznego badania pod kątem LTBI.</p> <p>W przypadku potwierdzenia LTBI terapię biologiczną można rozpocząć, jeśli jednocześnie zostanie przepisana profilaktyczna terapia antybiotykami. Zasadniczo przyjmowanie profilaktycznych antybiotyków (izoniazyd w dawce 300 mg/dobę) rozpoczyna się na 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia biologicznego i kontynuuje przez 6 miesięcy.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Wskazanie w ChPL ¹⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Populacja oraz przykładowe leki / terapie		
	<p>Chorzy z przebytymi nowotworami</p> <p>Chorzy, u których w wywiadzie stwierdzono obecność nowotworu wymagają szczególnej ostrożności przy stosowaniu leków immunosupresyjnych. Wytyczne europejskie zalecają unikanie terapii biologicznej u chorych z obecną lub niedawną złośliwą chorobą nowotworową (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem), chyba że został on zdiagnozowany i wyleczony ponad 5 lat wcześniej, a prawdopodobieństwo wyleczenia jest wysokie.</p> <p>U chorych z niedawno przebyłym nowotworem złośliwym (tj. w czasie ostatnich 5 lat) zalecane jest stosowanie terapii miejscowej, fototerapii i/lub acytretyny. W przypadkach, gdy takie leczenie okazuje się nieskuteczne, można rozważyć podawanie MET.</p> <p>Cyklosporyna jest ogólnie przeciwwskazana, a fototerapia nie jest wskazana u chorych z nowotworami złośliwymi skóry, w tym czerniakiem. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię, acytretynę lub MET zalecane jest przedyskutowanie decyzji o rozpoczęciu leczenia biologicznego lub terapii apremilastem (z indywidualnym podejściem do każdego przypadku) ze specjalistami z dziedziny onkologii i podjęcie świadomej decyzji. Elementy, które należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu wspólnej decyzji, to rodzaj i stopień zaawansowania raka, ryzyko nawrotu choroby i nasilenie łuszczycy charakteryzujące poszczególnych chorych. W niektórych nowotworach ze stosunkowo dobrym rokowaniem, gdzie zaostrzeń łuszczycy nie można kontrolować innymi terapiami, można rozważyć ostrożne zastosowanie terapii immunosupresyjnej.</p> <p>Stosowanie leków biologicznych podczas leczenia raka inwazyjnego jest przeciwwskazane.</p> <p>Chorzy poddawani zabiegom chirurgicznym</p> <p>W przypadku poważnej operacji ryzyko zakażenia należy zrównoważyć z ryzykiem wystąpienia zaostrzenia łuszczycy w zależności od rodzaju operacji, charakterystyki chorego i wyniku konsultacji przebytej z chirurgiem.</p> <p>Stosowanie INF, ADA i UST należy przerwać co najmniej na odpowiednio 2, 4 i 6 tygodni przed poważnym zabiegiem chirurgicznym. Z uwagi na fakt iż nie zaobserwowano występowania zakażeń pooperacyjnych, ani też opóźnionego gojenia się ran, ich przyjmowanie można rozpocząć ponownie. U chorych z łuszczycą, którzy wymagają drobnych zabiegów chirurgicznych, w tym zabiegów dentystycznych i w obrębie skóry, można kontynuować przyjmowanie terapii lekami biologicznymi.</p>		

Wytyczne BAD 2017:

Siła rekomendacji:

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

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

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

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

Wytyczne EDF/EADV/IPC 2015 i 2017:

Siła rekomendacji:

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

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

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

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

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

Wytyczne AAD-NPF:

Siła rekomendacji:

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

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

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

Poziom dowodów:

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

II – ograniczona jakość dowodów dotycząca chorych;

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

FSD 2019:

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

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

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

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

3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji²² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Odnaleziono 14 rekomendacji wydanych przez Prezesa AOTMiT oraz 1 Opinię Rady Przejrzystości:

- ⊕ w rekomendacji z 2019 r. dotyczącej objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) we wskazaniu „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uznał za zasadne objęcie refundacją rozważanego produktu leczniczego pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka;
- ⊕ w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Negatywna rekomendacja jest uzasadniona brakiem możliwości jednoznacznej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora i innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;
- ⊕ w opinii z 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” Rada Przejrzystości uznała za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego, za wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10, a także zmiany zapisu dotyczącej przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi;
- ⊕ w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęciem refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Rekomendacja jest jednak uwarunkowana – konieczne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej;

²² w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

- ⊗ w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumaran dimetylu) w całym zakresie wskazań, uzasadniając iż wnioskowanie o słuszności finansowania jest utrudnione z uwagi na istnienie znacznych ograniczeń oraz brak jednolitego podejścia w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie;
- ⊗ w rekomendacji z 2017 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęcie iksekizumabu (Taltz®) refundacją, podkreślając jednak konieczność wprowadzenia zmian odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli osiągnąć efektywność kosztową terapii;
- ⊗ w rekomendacji z 2016 r. Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem;
- ⊗ w rekomendacji z 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją Remsima® (infliksymab) uzasadniając, że proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu;
- ⊗ Prezes AOTMiT w dokumencie z 2015 roku nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Stelara® dla chorych na łuszczycę ciężką w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu";
- ⊗ produkt leczniczego Humira® (adalimumab) nie jest rekomendowany przez Prezesa AOTMiT z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab. Lek uzyskał jednak pozytywną rekomendację wydaną przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku, rekomendacja dotyczyła objęcia refundacją chorych na łuszczycę ciężką w programie lekowym "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)";
- ⊗ w rekomendacji z dnia 28.01.2013 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)";

- ⊗ w rekomendacji z 2011 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego;
- ⊗ w rekomendacji z 2009 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegółowy opis rekomendacji i opinii AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Skyrizi® (ryzankizumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Skeyrizi® (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez wnioskodawcę powinien zostać pogłębiony, ponieważ nie ma pewności, że wnioskowana technologia zachowa efektywność kosztową dla porównań z pozostałymi komparatorami.</p>
Cimzia® (certolizumab pegol)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p>Negatywna opinia Prezesa związana jest faktem, braku możliwości jednoznacznej oceny zarówno skuteczności,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Zasadność wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019</p>	<p>Pozytywna/pozytywna warunkowa</p>	<p>Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.</p>	<p>jak i bezpieczeństwa, w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora oraz pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, z wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10 oraz zmianą zapisu dot. przerywania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.</p> <p>Uzasadnienie: Zmiana dotycząca obniżenia wymaganej wartości PASI (>7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu powoduje obniżenie progu ponownej kwalifikacji do programu lekowego. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii może to wpłynąć w niewielkim stopniu na zwiększenie docelowej populacji (od 10% do 15%). Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu będzie wiązało się ze wzrostem populacji docelowej o około 12,5% (tj. 35 chorych w pierwszym i 42 chorych w drugim roku refundacji), natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 1,2 mln. PLN w pierwszym i 1,4 mln. PLN w drugim roku refundacji. Należy zauważyć, że dostępne rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do tego zagadnienia, podobnie jak zapisy ChPL dla leków stosowanych w programie. Nie odnaleziono również dowodów klinicznych wskazujących na zasadność obniżenia PASI poniżej 10.</p> <p>Zapis dotyczący przerywania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wprowadza możliwość przerywania leczenia w przypadku braku</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wcześniej niż po upływie określonego czasu, a więc wcześniej niż w obecnej wersji programu. Jednocześnie zapis „...udział pacjenta w programie należy przerwać...” jest niespójny z nowo dodanym punktem C.3.4, który wprowadza możliwość zmiany terapii w przypadku stwierdzenia nieskuteczności dotychczasowego leczenia. W związku z tym proponuje się wprowadzenie dodatkowego warunku: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.</p>
Tremfya® (guselkumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Pozytywna warunkowa	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęciem refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, jednak pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej guselkumabu w porównaniu z adalimumabem.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej w porównaniu z wybranymi komparatorami. W związku z faktem, że jedynie dla porównania guselkumabu z adalimumabem jest możliwość wiarygodnej oceny skuteczności, instrument dzielenia ryzyka, należy zmodyfikować w taki sposób, aby wnioskowana technologia wykazywała efektywność kosztową dla porównania z adalimumabem.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Skilarence® (fumaran dimetylu)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumaran dimetylu) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz przeznaczeń.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne refundacyjne uważa, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii jest niezasadne. Zdaniem Prezesa Agencji zadecydowanie o słuszności finansowania wnioskowanej technologii jest utrudnione z uwagi na liczne ograniczenia, a także brak jednolitego podejścia w przedstawionych przez wnioskodawcę analizach: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.</p>
Taltz® (iksekizumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2017	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami w zakresie zmniejszenia zmian skórnych oraz poprawy jakości życia u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Należy przy tym mieć na uwadze, że analiza charakteryzuje się ograniczeniami w odniesieniu do charakterystyki populacji docelowej, która nie do końca odpowiada populacji określonej programem lekowym, zaś w przypadku części komparatorów wnioskowanie oparto na wynikach porównania</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>pośredniego. Istotnym aspektem jest także brak wiarygodnych danych z badań długookresowych, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu w okresie 96 tygodni.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu leczniczego Taltz® pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynikach porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które wpływają na niepewność wyników i możliwość odniesienia do rzeczywistej sytuacji na rynku.</p>
Cosentyx® (sekukinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2016	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.</p> <p>Uzasadnienie: W zakresie wnioskowanego wskazania (leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksymab. Jednocześnie w zakresie porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem.</p> <p>Dodatkowo istnieją ograniczenia związane z analizą kliniczną zaproponowanego programu lekowego. Leczenie mogłoby trwać 96 tygodni oraz zostać powtórzone w przypadku nawrotu choroby. Badania wykonano jednak dla</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				okresu 52 tygodni oraz nie poruszono w analizach ponownej kwalifikacji chorych. Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem).
Humira® (adalimumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy oraz z ciężkimi zaburzeniami rogowacenia skóry.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.- strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab.</p> <p>Uzasadnienie: Wpływ na wnioskowanie ma brak spójności przedłożonych analiz względem wskazania przedstawionego we wniosku. Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu, jednak przedstawione dowody naukowe nie wskazują na skuteczność terapii w tej konkretnej populacji. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia adalimumabem może być droższa od komparatorów.</p>
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2013	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą ciężką.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p>Uzasadnienie: W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.)</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu oraz zasad ich monitorowania.</p>
<p>Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną i ciężką.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN²³: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Infliksymab jest substancją czynną o ugruntowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak w ocenie Prezesa proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p>Z uwagi na fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, nieracjonalna jest zmiana mechanizmu finansowania z tańszego na droższy.</p>

²³ EAN (ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy)

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Stelara® (ustekinumab)	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, ampułkostrzykawka w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0 – Ustekinumab.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem infliksymabu w krótkim horyzoncie czasowym. Przedstawione dowody naukowe dotyczące długiego okresu terapii (badania jednoramienne w małych populacjach) nie pozwalają na ocenę siły interwencji względem infliksymabu. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.</p>
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2012	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD10: L40.0)". Ustekinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, potwierdzoną wieloma badaniami klinicznymi, a także o dobrym profilu bezpieczeństwa. Udostępnienie wnioskowanej technologii lekowej może</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>przynieść wymierną korzyść grupie chorych z nasiloną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej przy niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.</p>
<p>Enbrel® (etanercept)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2013</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, odpornej na leczenie standardowe.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)". Uzasadnienie: Udowodniono skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa w przypadku ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe. Spośród terapii biologicznych z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu i ustekinumabu tylko produkt leczniczy Enbrel® (etanercept) posiada wskazanie do stosowania w populacji dzieci od 6 do 18 r.ż. z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia systemowego.</p>
<p>Leczenie Łuszczycy lekami biologicznymi. Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2011</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub naświetlania fotochemioterapią.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Uzasadnienie: Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Enbrel® (etenercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 2009</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na ciężką postać łuszczycy, niereagujący na leczenie systemowe lub nietolerujący takiego leczenia.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego”, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. kwalifikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia; b. kwalifikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne; c. zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; d. objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p>Uzasadnienie: Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji chorych leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny chorych, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

4. Interwencja – tylindakizumab

Charakterystyka tylindakizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Ilumetri®* [ChPL Ilumetri®].

Produkt leczniczy Ilumetri® (tylindakizumab) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 17 września 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Almirall S.A.

Produkt leczniczy Ilumetri® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzyknięcia podskórnego, w ampułko-strzykawce, o zawartości tylindakizumabu wynoszącej 100 mg w 1 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Ilumetri®

Kod ATC²⁴	Kod ATC: L04AC17, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Działanie leku	Tylindakizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1/k wiążące się specyficznie z podjednostką białkową p19 cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12, i hamujące jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23 to naturalnie występująca cytokina, która bierze udział w procesie odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Tylindakizumab ma działanie hamujące uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin. Tylindakizumab wytwarzany jest w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. <i>Chinese Hamster Ovarv</i>) przy użyciu technologii rekombinacji DNA.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ilumetri® jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego Ilumetri® wynosi 100 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych charakteryzujących się pewnymi cechami (np. masa ciała powyżej 90 kg, wysokie obciążenie chorobą) należy rozważyć zastosowanie dawki 200 mg, co może skutkować większą skutecznością leczenia. U chorych, którzy po 28 tygodniach leczenia nie wykazują żadnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii. U niektórych chorych wykazujących w początkowych tygodniach terapii częściową odpowiedź, można uzyskać poprawę w wyniku kontynuacji leczenia powyżej 28 tygodni. <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki. <i>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</i> Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Ilumetri® w tej subpopulacji chorych. Nie istnieją zalecenia dotyczące dawkowania. <i>Dzieci i młodzież</i>

²⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Brak dostępnych danych: bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego Ilumetri® u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. nie zostały określone.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Ilumetri® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsce podania należy zmieniać. Produktu nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra pokryta jest zmianami wywołanymi łuszczycą plackowatą, jest delikatna, zaczerwieniona, zasiniona, twarda, zgrubiała lub łuskowata.</p> <p>Ampułko-strzykawka zawierająca produkt leczniczy Ilumetri® przeznaczona jest do jednorazowego użycia, nie należy jej wstrząsać. Podczas podania należy wstrzyknąć całą objętość ampułko-strzykawki, zgodnie z dokładną instrukcją stosowania znajdującą się w ulotce dołączonej do opakowania.</p> <p>Lekarz może zdecydować, że chory może samodzielnie dokonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilumetri® (po uprzednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych). Chorzy powinni mieć jednak zapewnioną odpowiednią kontrolę lekarską oraz powinni zostać poinstruowani o konieczności wstrzyknięcia całej objętości tyltrakizumabu.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępna w aptece po przepisaniu leku na receptę przez lekarza specjalistę.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Ilumetri® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><i>Identyfikowalność</i></p> <p>Należy wyraźnie zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego w celu poprawy identyfikacji leków biologicznych.</p> <p><i>Zakażenia</i></p> <p>Produkt leczniczy Ilumetri® może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażeń. Należy zachować ostrożność podejmując decyzję o zastosowaniu produktu leczniczego Ilumetri® u chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami lub przebyłym w niedawnym czasie ciężkim zakażeniem. Chorzy powinni być poinformowani o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować wystąpienie klinicznie istotnej, przewlekłej lub ostrej infekcji. Jeżeli obecność ciężkiego zakażenia zostanie potwierdzona, należy monitorować stan chorego z należytą uwagą i zaprzestać podawania produktu leczniczego Ilumetri® do czasu ustąpienia zakażenia.</p> <p><i>Poprzedzające leczenie badanie w kierunku gruźlicy</i></p> <p>Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Ilumetri® chorzy powinni zostać poddani badaniu w kierunku zakażenia gruźlicą. Podczas przyjmowania produktu leczniczego Ilumetri®, a także po jego zakończeniu, chorzy muszą być poddawani obserwacji pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnej gruźlicy. U chorych ze stwierdzoną gruźlicą utajoną lub gruźlicą czynną, co do której istnieją wątpliwości dotyczące należytego leczenia, należy rozważyć przeprowadzenie terapii przeciwgruźliczej przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ilumetri®.</p> <p><i>Nadwrażliwość</i></p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ilumetri® i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p><i>Szczepienia</i></p> <p>Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Ilumetri® zaleca się wykonanie wszystkich szczepień przewidzianych w kalendarzu szczepień. Po podaniu szczepionki zawierającej żywe wirusy lub bakterie należy odczekać 4 tygodnie przed podaniem tyltrakizumabu. W trakcie terapii i przez 17 tygodni po jej zakończeniu nie należy stosować żywych szczepionek.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p> <p><i>Szczepionki</i></p>

	<p>Brak jest dostępnych danych na temat odpowiedzi na podanie szczepionek żywych lub inaktywowanych. Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Ilumetri®.</p> <p><i>Interakcje z cytochromem P450</i></p> <p>Prawdopodobnie wpływ jednocześnie przyjmowanych leków na farmakokinetykę produktu leczniczego Ilumetri® nie istnieje, ze względu na fakt, że jest on usuwany z organizmu przy udziale ogólnych procesów katabolizmu białka, bez udziału izoenzymów cytochromu P450, nie jest też eliminowany przez nerki lub wątrobę. Produkt leczniczy Ilumetri® nie ma wpływu na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych w układzie enzymatycznym cytochromu P450, ani w drodze mechanizmów bezpośrednich bądź pośrednich.</p> <p><i>Interakcje z innymi lekami immunosupresyjnymi i fototerapią</i></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność terapii produktem leczniczym Ilumetri® w terapii skojarzonej z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi oraz fototerapią nie zostało ocenione.</p> <p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p><i>Kobiety w wieku rozrodczym</i></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie trwania terapii produktem leczniczym Ilumetri® a także co najmniej 17 tygodni po jej zakończeniu.</p> <p><i>Ciąża</i></p> <p>Brak jest dowodów na temat bezpieczeństwa stosowania tylindakizumabu w trakcie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na reprodukcję, jednak w celach zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ilumetri® w trakcie ciąży.</p> <p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>Nie ma dowodów mówiących o przenikaniu tylindakizumabu do mleka kobiecego. Dane toksykologiczne dotyczące małą wskazują na występowanie nieistotnego stężenia produktu leczniczego Ilumetri® w mleku matki w 28. dniu po porodzie. U ludzi przeniesienie przeciwciał z mlekiem matki do organizmu noworodka jest możliwe przez kilka pierwszych dni po porodzie. Z tej przyczyny należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Ilumetri® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla noworodka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p><i>Płodność</i></p> <p>Wpływ produktu leczniczego Ilumetri® na płodność ludzi nie był poddawany ocenie. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego negatywnego wpływu na płodność.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Produkt leczniczy Ilumetri® nie ma wpływu bądź wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>ChPL Ilumetri® zawiera czarny trójkąt oznaczający, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod względem bezpieczeństwa.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (J06)*, ból głowy (R51)*, zapalenie żołądka i jelit (K29)*, nudności (R11)*, biegunka (K59.1)*, ból w miejscu wstrzyknięcia (R52)*, ból pleców (M54)*.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Ilumetri® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ilumetri® [ChPL Ilumetri®] oraz Obwieszczenia 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. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ) [Obwieszczenie MZ]

*kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [MSKChiPZ]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tylindakizumabu

4.1.1. Rekomendacje zagraniczne

Łącznie odnaleziono 4 dokumenty dotyczących finansowania tylindakizumabu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą²⁵. Opisują one aktualne rekomendacje dotyczące finansowania tylindakizumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Poniższa tabela w sposób zbiorczy prezentuje odnalezione rekomendacje.

Lek	Organizacja ²⁶	Rok wydania
Tylindakizumab (Ilumetri®)	NICE	2019 [NICE 2019]
	SMC	2019 [SMC 2019]
	AWMSG	2018 [AWMSG 2018]
	PBAC	2018 [PBAC 2018]

Z pośród odnalezionych rekomendacji 2, wydane przez SMC oraz PBAC, okazały się być pozytywne (SMC 2019 i PBAC 2018) oraz 1, wydana przez NICE była pozytywna warunkowa (NICE 2019). Warunkami jakie w ramach rekomendacji postawiło NICE były: wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10 , istniejące niepowodzenie lub przeciwwskazanie dotyczące stosowania terapii systemowych oraz zapewnienie odpowiedniej ceny produktu leczniczego. Wydanie rekomendacji odbyło się w oparciu o doniesienia naukowe świadczące o wystarczająco wysokiej skuteczności badanego produktu leczniczego oraz o jego dobrym profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo, istotną rolę w podjęciu decyzji miały wyniki dokonanych

²⁵ nie uwzględniano rekomendacji dotyczących produktów biopodobnych

²⁶ NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii; SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków; AWMSG, ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych

szacunków dotyczących opłacalności wnioskowanej interwencji. Negatywną rekomendację wydała AWMSG, lecz wyłącznie dlatego, że w czasie ich wydawania nie były dostępne rekomendacje NICE.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla TIL w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Tylindakizumab	NICE 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	<p>Tylindakizumab jest rekomendowany jako alternatywna (względem innych biologicznych terapii systemowych) opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba przebiega z ciężkim nasileniem, co zdefiniowano jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10; ⊗ terapia innymi lekami systemowymi okazała się nieskuteczna (włączając: cyklosporyny, metotreksat i fotochemioterapię) lub gdy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania lub brak tolerancji; ⊗ produkt odpowiedzialny zapewni odpowiednio ustaloną cenę produktu leczniczego.
	SMC 2019	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do terapii systemowych.	Tylindakizumab jest rekomendowany do ograniczonego stosowania u chorych, którzy nie zareagowali na konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię), nie tolerują ich lub istnieją u nich przeciwwskazania do stosowania wymienionych terapii.
	AWMSG 2018	Negatywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do terapii systemowej.	Wniosek o wydanie rekomendacji spełniał kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE (w czasie wydania rekomendacji przez AWMSG NICE był już w trakcie prac nad rekomendacją).
	PBAC 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do terapii systemowej.	<p>Tylindakizumab jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą.</p> <p>PBAC uznała, że kliniczna potrzeba dodatkowego leku z grupy bLMPCh była niska, jednakże przyznano, że rekomendacja dodatkowego produktu leczniczego może wiązać się z korzyścią dla części chorych.</p> <p>PBAC uznał, że wydanie pozytywnej rekomendacji dla tylindakizumabu będzie miało minimalny wpływ na budżet</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Programu Świadczeń Farmaceutycznych (PBS, ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>).

5. Komparatory

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

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

Od listopada 2019 roku w ramach *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)* finansowane są następujące leki biologiczne:

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

Tyltrakizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej i jako kolejny lek biologiczny z grupy IL-23, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, mógłby stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla chorych spełniających kryteria włączenia do wspomnianego powyżej Programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, potencjalnymi komparatorami dla TIL w populacji chorych na łuszczycę plackowatą, kwalifikujących się do Programu lekowego są leki biologiczne finansowane w ramach tego programu.

5.1. Opis komparatorów

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

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

Tabela 5.

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

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

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony naczyniowej oka. 		
<p>Infliksymab [ChPL Remsima®] Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα). Kod ATC: L04AB02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. Data dopuszczenia do obrotu: 10 września 2013 r.</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. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa.</p>	<p>Łuszczycza Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). <u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RZS; choroba Crohna u dorosłych; choroba Crohna u dzieci; wrzodziejące zapalenie jelita grubego; zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK); ŁZS. 	<p>Łuszczycza – 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. Dawkowanie w programie lekowym: dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni.</p>	<p>Infliksymab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></p>
<p>Ustekinumab [ChPL Stelara®] Inhibitor interleukin IL-12 i IL-23. Kod ATC: L04AC05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV. Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r.</p>	<p>Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1/κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ 1 znajdującym się na</p>	<p>Łuszczycza plackowata Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MET)</p>	<p>Łuszczycza plackowata – zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Stelara® jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi</p>	<p>Ustekinumab refundowany jest w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i></p>

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

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

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

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

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

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie seria przeglądów systematycznych mających na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Prace nad przeglądami będą przebiegały zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, 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 zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0.

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

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0 [Higgins 2019].

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

- ⊗ **populacja:**
 - ⊗ dorośli;
 - ⊗ łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10);
 - ⊗ chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA)
 - ⊗ lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod
 - ⊗ lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie,
 - ⊗ lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.
- ⊗ **interwencja:** tylindakizumab s.c. (dawkowanie zgodne z ChPL Ilumetri®, tj. 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 12 tygodni; w przypadku pewnej grupy chorych (np. wysokie obciążenie chorobą, masa ciała ≥90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność);
- ⊗ **komparatory:**
 - ⊗ leki biologiczne finansowane w Polsce w ramach Programów lekowych leczenia łuszczycy plackowatej;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: jakość życia, odpowiedź na leczenie, aktywność choroby,

profil bezpieczeństwa;

⊕ **metodyka:**

- ⊕ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
- ⊕ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- ⊕ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- ⊕ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

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

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁷ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* –

²⁷ 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

Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

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

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Ilumetri® (TIL, tyltrakizumab) u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności produktu leczniczego Ilumetri® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością).

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

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

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

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ilumetri® (TIL, tylindakizumab) w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

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 tylindakizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

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 tylindakizumab ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Projekt Programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) pacjenci w wieku:</p> <p>a) 18 lat i powyżej albo</p> <p>b) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem;</p> <p>2) pacjenci:</p> <p>a) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo</p>	<p>A. Dawkowanie:</p> <p>1. Dorośli:</p> <p>Infliksymab: Dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Adalimumab: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnym, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnym co drugi tydzień.</p> <p>Etanercept: Dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnym lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Sekukinumab: Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1.,</p>	<p>A. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego); 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anty-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL;

<p>b) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub tylindakizumabem</p> <p>-którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p> <p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <p>a) PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem lub ustekinumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub tylindakizumabem oraz</p> <p>b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz</p> <p>c) BSA większym niż 10;</p> <p>4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej:</p> <p>a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach,</p> <p>b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,</p> <p>c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,</p> <p>d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)</p> <p>- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy</p>	<p>2.,3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.</p> <p>Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.</p> <p>Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p> <p>Iksekizumab: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</p> <p>Tylindakizumab: zalecana dawka to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. U pacjentów posiadających pewne cechy (np. wysokie obciążenie chorobą, masę ciała ≥ 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność.</p> <p>2. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat:</p> <p>Etanercept:</p>	<p>18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk sięgających (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna);</p> <p>19. wykluczenie ciąży;</p> <p>20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego);</p> <p>21. CRP.</p> <p>B. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1. Monitorowanie terapii infliksymabem - po 6 tygodniach (+/-7dni) oraz po 14 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania infliksymabu, a następnie co 16 tygodni (+/-7dni) należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, 7) poziom bilirubiny, 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 14, 46, 94 tygodniu od podania pierwszej dawki infliksymabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 14 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji
--	--	---

<p>czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,</p> <p>- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.</p> <p>3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, iksekizumabem lub tylindakizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo 2) 17 tygodni od podania ostatniej dawki tylindakizumabu albo 3) 10 tygodni od podania ostatniej dawki iksekizumabu albo 4) 20 tygodni od podania ostatniej dawki sekukinumabu albo 5) 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu, albo 6) 6 miesięcy od podania ostatniej dawki etanerceptu lub infliksymabu. <p>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 	<p>Dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu.</p>	<p>Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</p> <p>2. Monitorowanie terapii sekukinumabem albo ustekinumabem albo tylindakizumabem albo adalimumabem - po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu lub tylindakizumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu albo sekukinumabu a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem lub tylindakizumabem w 28, a następnie 40 tygodniu albo adalimumabem lub sekukinumabem w 16, a następnie 28 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu
---	--	---

<p>3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); W przypadku utajonego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi standardami.</p> <p>4. toczeń rumieniowaty układowy; nie dotyczy kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem lub tyltrakizumabem;</p> <p>5. choroba demielinizacyjna; nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem, iksekizumabem lub tyltrakizumabem;</p> <p>6. ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem, iksekizumabem lub tyltrakizumabem;</p> <p>7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);</p> <p>8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.</p> <p>C. Kryteria i warunki zmiany terapii:</p> <p>1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;</p> <p>2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:</p> <p>1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub</p>		<p>Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,</p> <p>8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</p> <p>3. Monitorowanie terapii etanerceptem - po 4 tygodniach (+/-7dni) oraz po 12 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni) należy wykonać:</p> <p>1) morfologię krwi z rozmazem,</p> <p>2) odczyn Biernackiego OB,</p> <p>3) CRP,</p> <p>4) aminotransferazę alaninową AlAT,</p> <p>5) aminotransferazę asparaginową AspAT,</p> <p>6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy,</p> <p>7) poziom bilirubiny,</p> <p>8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI (ew. CDLQI) i BSA. Ponadto, w 12 i 24 tygodniu od podania pierwszej dawki etanerceptu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 12 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</p> <p>4. Monitorowanie terapii iksekizumabem - po 4 oraz 16 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać:</p>
---	--	--

<p>2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub</p> <p>3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.</p> <p>4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 10 lub 18.</p> <p>5. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.</p> <p>D. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <p>1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub</p> <p>2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy:</p> <p>a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz</p> <p>b) BSA większy niż 10, oraz</p> <p>c) DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub</p> <p>3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak:</p> <p>a) reakcja alergiczna na lek;</p> <p>b) zakażenie o ciężkim przebiegu;</p> <p>c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;</p> <p>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</p>		<p>1) morfologię krwi z rozmazem,</p> <p>2) CRP,</p> <p>3) aminotransferazę alaninową AlAT,</p> <p>4) aminotransferazę asparaginową AspAT,</p> <p>5) stężenie kreatyniny w surowicy,</p> <p>6) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 tygodniu od podania pierwszej dawki iksekizumabu do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź w 16 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,</p> <p>7) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</p> <p>5. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;</p> <p>6. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.</p> <p>C. 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>e) stwierdzenie choroby nowotworowej;</p> <p>f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia;</p> <p>g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.</p> <p>E. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni.</p> <p>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni</p> <p>-przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:</p> <p>1) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu lub tyl drakizumabu albo</p> <p>2) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu, albo</p> <p>3) po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu, albo</p>		<p>2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</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>4) po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu, albo</p> <p>5) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu.</p> <p>Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>F. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <p>1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo</p> <p>2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu.</p> <p>Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>		
---	--	--

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

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

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> 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 4.1.1

10. Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji.....	29
Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	86
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Ilumetri®	96
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla TIL w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje	101
Tabela 5. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>	105
Tabela 6. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	128

11. Bibliografia

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
Bhosole 2006	Bhosole M.J., Kulkarni A., Feldman S.R. i in., <i>Quality of life in patients with psoriasis</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4: 35
Borzęcki 2018	Borzęcki A., Koncewicz A., Raszewska-Famielec M., Dudra-Jastrzębska M., <i>Epidemiologia łuszczycy w Polsce w latach 2008–2015</i> , Przegł Dermatol 2018, 105, 693–700
Bożek 2016	Bożek A., Reich A., <i>W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?</i> , Forum Derm 2016, 2, 1: 6-11
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 04.09.2019 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Curatoder m®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Curatoder m®, https://www.leki-informacje.pl/node/53096 (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Daviobet żel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Daviobet żel®, http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Daviobet_zel.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Diprophos®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprophos®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Elidel®	Dane dotyczące produktu Elidel®, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Elidel/human_referral_000118.jsp (data dostępu 17.04.2019 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Equoral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Ilumetri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142199/anx_142199_pl.pdf (data dostępu: 18.04.2019 r.)
ChPL Kyntheum®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyntheum®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 04.09.2019 r.)
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotrexat-Ebewe®, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Neotigason n®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®, http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Neotigason.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Otezla®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla®, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu: 17.04.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Oxoralen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxoralen®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Protopic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Protopic®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006032911326/anx_11326_pl.pdf (data dostępu 17.04.2019 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Skilarence®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skilarence®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf (data dostępu 17.04.2019 r.)
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 04.09.2019 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (data dostępu 17.04.2019 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pl.pdf (data dostępu: 19.04.2019 r.)
ChPL Tremfya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf (data dostępu: 17.04.2019 r.)
ChPL Zorac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zorac®, https://imeds.pl/zorac/g/a7b1:eed5/info/charakterystyka (data dostępu 17.04.2019 r.)
GIS 2019	Oświadczenie GIS (Główny Inspektorat Sanitarny) https://gis.gov.pl/wypoczynek/oswiadczenie-gis-w-sprawie-osob-chorych-na-luszczycze/ (data dostępu: 21.10.2019 r.)
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 23.10.2019 r.)
Kanikowska a 2008	Kanikowska A., Michalak M., Pawlaczyk M., <i>Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej</i> , Nowiny Lekarskie 2008, 77, 3: 195-203
Kaszuba 2016	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A., <i>Łuszczycy</i> , Dermatologia geriatryczna pod red. Kaszuby A., Szepietowskiego J., Adamskiego Z., Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
Lee 2018	Lee E.B., Wu K.K., Lee M.P. i in., <i>Psoriasis Risk Factors and Triggers</i> , Cutis 2018, 102 (5S): 18-20
Martinez-Garcia 2014	Martinez – García E., Arias – Santiago S., Valenzuela – Salas I. i in., <i>Quality of life in persons living with psoriasis patients</i> , J Am Acad Dermatol 2014, 71 (2): 302-307
Menter 2008	Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R. i in., <i>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis</i> , J Am Acad Der matol 2008, (58): 826-850
Miękoś-Zydek 2006	Miękoś – Zydek B., Ryglewska – Cho A., Lassota – Falczewska M. i in., <i>Jakość życia pacjentów z łuszczycą</i> , Post Dermatol Alergol 2006, XXIII, 6: 273-277
MSKChiPZ	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20 (data dostępu: 25.04.2019 r.)
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób skóry dla województwa małopolskiego 2018, http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/06/mapa_potrzeb_zdrowotnych_choroby_skory_malopolskie.pdf (data dostępu: 21.10.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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.
Owczarczyk-Saczonek 2014	Owczarczyk–Saczonek A., Placek W., <i>Łuszczycyca jako choroba autoimmunologiczna</i> , Przegł Dermatol 2014, 101: 278-287
Program lekowy	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
Protokoły z posiedzeń ZK	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Szczerkowska-Dobosz 2011	Szczerkowska – Dobosz A., Rębała K., <i>Genetyka łuszczycy – od badań serologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu</i> , Przegł Dermatol 2011, 98: 377-383
Ustawa o refundacji	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
Wielowiejska-Szybińska 2012	Wielowiejska–Szybińska D., Wojas – Pelc A., <i>Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej</i> , Post Dermatol Alergol 2012, XXIX, 2: 123–127
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Zeng 2017	Zeng J., Luo S., Huang Y. i in., <i>Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis</i> , Journal of Dermatology 2017, 44: 863-872
Wytuczne i rekomendacje	
AAD-NPF 2019	Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., <i>Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics</i> , J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72
AAD-NPF 2019a	Elmets C.A., Leonardi C.L., Davis D.M.R. i in., <i>Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities</i> , J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1073-113
AMA 2012	American Medical Association, <i>AMA: Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis</i> , 2012 Arch Dermatol. 201,148 (1): 95-102
AWMSG 2018	AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <i>Tildrakizumab (Ilumetri)</i> , <i>Appraisal Information</i> , 21 August 2018 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2084 (data dostępu: 06.06.2019 r.)
BAD 2017	British Association of Dermatologists, <i>BAD Treatments for moderate to severe psoriasis</i> , 2017, 1-5
BAD 2017a	British Association of Dermatologists, <i>British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis</i> , 2017

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>BAD 2017b</i>	British Association of Dermatologists, <i>BAD Topical treatments for psoriasis</i> , 2017, 1-4
EDF/EADV /IPC 2017	<i>European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC</i> , 2017
EDF/EADV /IPC 2015	<i>European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354 (data dostępu: 11.04.2019 r.)
FSD 2019	Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i in., <i>French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults</i> , <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2019, 33: 464–483
Gisondi 2017	Gisondi P., Altomare G., Ayala F. i in., <i>Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis</i> , <i>JEADV</i> 2017, 31: 774–790
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Psoriasis: assessment and management</i> , Clinical guideline 2012, aktualizacja 2017
NICE 2019	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis</i> , <i>Technology Appraisal Guidance TA575</i> , Published: 17 April 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/resources/tildrakizumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607144484805 (data dostępu: 06.06.2019 r.)
PBAC 2018	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, Tildrakizumab Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled syringe, Ilumya®, Sun Pharma ANZ Pty Ltd</i> , July 2018 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/tildrakizumab-psd-july-2018.pdf (data dostępu: 06.06.2019 r.)
PTD 2018 część I	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej</i> , 2018
PTD 2018 część II	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna</i> , 2018
SMC 2019	SMC, Scottish Medicines Consortium, <i>Tildrakizumab (Ilumetri)</i> , Medicines Advice, 2019 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tildrakizumab-ilumetri-full-smc2167/ (data dostępu: 06.06.2019 r.)
Rekomendacje AOTMiT	
RP Cimzia® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 61/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
RP Cosentyx® 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2016, 1-12
RP Enbrel® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)", 2013, 1-1
RP Humira® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L40.0)”, 2013, 1-9
RP Humira® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg,

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	2 amp. strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-17
RP leczenie łuszczycy lekami biologicznymi 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, 2011, 1-13
RP Remsima® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, 2015, 1-18
RP Skilarence® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 19/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, 2019, 1-19
RP Skyrizi® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 90/2019 z dnia 16 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab) we wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
RP Stelara® 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”, 2012, 1-10
RP Stelara® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-15
RP Taltz® 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
RP Tremfya® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-17
RP w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zakwalifikowania „Leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, 2009, 1-2
ORP w sprawie oceny zasadności i wprowadzenia zmian zapisów programu	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 212/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-6

Odwołanie	Opis bibliograficzny
lekowego 2019	