

Adalimumab (Hyrimoz[®]) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2020

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Zamawiający

Sandoz Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sandoz Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Streszczenie	4
Wykaz skrótów i akronimów	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Etiologia i patogenezą	10
2.3 Rozpoznawanie	10
2.3.1 Ocena nasilenia	11
2.3.2 Rodzaje łuszczycy ze względu na nasilenie objawów.....	16
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	17
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.5.1 Epidemiologia	18
2.5.2 Obciążenie chorobą	19
2.5.3 Koszty społeczne.....	20
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	24
2.6.1 Leczenie miejscowe	25
2.6.2 Leczenie ogólne	26
2.6.3 Leczenie biologiczne	27
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	28
2.8 Wybór populacji docelowej.....	39
3 Interwencja.....	43
3.1 Charakterystyka interwencji	43
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	43
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	44
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	46
3.1.4 Mechanizm działania	47
3.1.5 Przeciwwskazania	47
3.1.6 Przedawkowanie	47
3.1.7 Działania niepożądane	47
3.1.8 Kompetencje personelu	51
3.2 Status refundacyjny w Polsce	52
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla adalimumabu	52
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla adalimumabu (Hyrimoz)	56
3.5 Rekomendacje refundacyjne	57
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	57
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60

4	Technologie opcjonalne	62
4.1	Wybór technologii opcjonalnych	62
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	63
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów - metotreksat	66
4.3.1	Zarejestrowane wskazania	66
4.3.2	Dawkowanie i sposób podania	67
4.3.3	Mechanizm działania	67
4.3.4	Przeciwwskazania	67
4.3.5	Przedawkowanie	68
4.3.6	Działania niepożądane	68
4.3.7	Kompetencje personelu	71
4.4	Charakterystyka wybranych komparatorów - cyklosporyna.....	71
4.4.1	Zarejestrowane wskazania	72
4.4.2	Dawkowanie i sposób podania	73
4.4.3	Mechanizm działania	74
4.4.4	Przeciwwskazania	75
4.4.5	Przedawkowanie	75
4.4.6	Działania niepożądane	76
4.4.7	Kompetencje personelu	78
4.5	Charakterystyka wybranych komparatorów - acytretyna	78
4.5.1	Zarejestrowane wskazania	79
4.5.2	Dawkowanie i sposób podania	79
4.5.3	Mechanizm działania	80
4.5.4	Przeciwwskazania	81
4.5.5	Przedawkowanie	81
4.5.6	Działania niepożądane	81
4.5.7	Kompetencje personelu	83
5	Efekty zdrowotne	84
6	Rodzaj i jakość dowodów	85
7	Podsumowanie	86
	Spis tabel	88
	Spis rysunków	90
	Bibliografia	91

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz[®]) stosowanego w [REDAKTOWANE] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Problem zdrowotny

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

Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy jest różna w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej. Dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych. Łuszczyca, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych. Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia z 2019 roku, zapadalność na łuszczycę wynosi 28 151 (73,2 na 100 000 osób), natomiast rozpowszechnienie – 239 140 (622,2 na 100 000 osób), z czego 221 647 przypadków dotyczy populacji ograniczonej do pacjentów dorosłych. Postać łuszczycy o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego występuje w przypadku ok. 30% chorych, co po przemnożeniu przez dane z MPZ daje zakres około 66 500 pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą

Metody leczenia

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

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy wymagają leczenia w formie fototerapii lub leczenia systemowego. Pierwszą linię leczenia systemowego stanowią klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (w Polsce: metotreksat, cyklosporyna i acytretyna). Kolejną linię leczenia stanowi systemowa terapia biologiczna. Obecnie dostępne leki biologiczne do leczenia łuszczycy plackowatej, podzielone są na dwie grupy o odmiennym mechanizmie działania: inhibitory czynnika martwicy nowotworu - alfa (ang. *tumor necrosis factor-alfa*, *TNF-alfa*) m.in. takie jak etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol oraz leki blokujące szlak interleukiny w tym m.in. ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r., aktualnie w Polsce, pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczeni w drugiej linii leczenia, tj. po niepowodzeniu jednej wcześniejszej terapii systemowej otrzymują metotreksat, cyklosporynę lub acytretynę.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są kandydatami do leczenia systemowego i wymagają [REDACTED];
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi adalimumab (Hyrimoz®);
- (C) komparatory, do których należą:
 - klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, w skład których wchodzi:
 - cyklosporyna,
 - metotreksat,
 - acytretyna;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej (PASI 90);
 - redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej (PASI 75);
 - odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) określającej nasilenie zmian łuszczycowych;
 - bezpieczeństwo leczenia (m.in. działania niepożądane);
 - jakość życia zależna od stanu zdrowia - HRQoL (ang. *Health-related quality of life*);
- (S) typ badań, tj.:
 - badania randomizowane z grupą kontrolną porównujące bezpośrednio adalimumab z wybranym komparatorem;
 - opracowania wtórne;
 - badania oceniające efektywność praktyczną.

Wykaz skrótów i akronimów

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

WHO
ZZSK

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz®) stosowanego w [REDAKTOWANE] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Wniosek refundacyjny dotyczy produktu obecnie finansowanego w ramach środków publicznych w ramach programu lekowego w 3. i kolejnych liniach leczenia biologicznego (tj. po uprzedniej nieskuteczności co najmniej 2. kLMPCh lub po nieskuteczności innej terapii biologicznej) i zakłada poszerzenie dostępu do adalimumabu dla pacjentów uprzednio nieleczonych biologicznie oraz w ramach innej kategorii dostępności refundacyjnej, która umożliwiłaby łatwiejszy i szerszy dostęp do leczenia, tj. w ramach refundacji aptecznej.

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

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

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

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

- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

2.2 Etiologia i patogeneza

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

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

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, okolice nad stawami, okolica krzyżowa). [Langner 1998]

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

- objaw świecy stearynowej - zmieniony łuszczycowo obszar pokryty jest srebrzysto-białą łuską, po której oderwaniu oraz potarciu obszaru zmiany widoczna jest połyskliwa, biała powierzchnia, przypominająca powierzchnię świecy;

- objaw Auspitz - charakterystyczny objaw pojawiający się po oderwaniu łuski z obszaru zmiany oraz zadrapaniu obszaru widoczny jako punktowe krwawienia z rozszerzonych naczyń włosowatych. [Langner 1998]

W przypadku wątpliwości co do słuszności rozpoznania klinicznego wskazana jest biopsja skóry ze zmiany chorobowej i histopatologiczna weryfikacja rozpoznania. [Szepietowski 2012]

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

2.3.1 Ocena nasilenia

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

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

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

- PASI;
- BSA;
- DLQI.

Opisy poszczególnych skal przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

2.3.1.1 PASI - Psoriasis Area and Severity Index (skala oceny powierzchni i nasilenia łuszczycy)

Skala została stworzona w celu oceny skuteczności doustnych retinoidów w leczeniu łuszczycy i opublikowana po raz pierwszy w 1978 roku. [Fredriksson 1979] Jest wskaźnikiem

uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. [Bożek 2016]

Według dostępnej literatury PASI jest skalą wiarygodną, cechującą się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością oraz dobrze koreluje z Self-Adminstrated PASI (SAPASI), czyli odpowiednikiem PASI oszacowanym przez samego pacjenta [Paul 2015; Cabrera 2015; Berth-Jones 2006]. Berth-Jones i wsp. [Berth-Jones 2016] wykazali, że spośród trzech skal: PASI, Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA) i Physician's Global Assessment (PGA), PASI cechuje się najwyższą odtwarzalnością i powtarzalnością wyników, przy czym odtwarzalność, czyli zgodność wyników poszczególnych osób oceniających, wzrasta wraz z doświadczeniem w stosowaniu tej skali. [Langley 2004; Bożek 2016]

Mimo że PASI jest tak powszechnie stosowaną skalą, posiada pewne ograniczenia. Jednakową wartość przypisuje zmianom zlokalizowanym w okolicach takich jak twarz, dłonie, stopy, narządy płciowe oraz mniej istotnym z punktu widzenia pacjenta, np. plecy. Nie uwzględnia wpływu choroby na jakość życia pacjentów, współwystępowania subiektywnych dolegliwości pacjenta, np. świądu. Jest trudna w interpretacji, ponieważ zależność między wynikiem PASI a nasileniem choroby jest nieliniowa. Na przykład wzrost zajęcia powierzchni z 9% do 10% przy niezmiennych pozostałych parametrach powoduje aż dwukrotny wzrost PASI. Jest mało wrażliwa na zmiany w przypadku zajęcia niewielkiej powierzchni skóry, co może zaburzać ocenę skuteczności leczenia. Nie ma także zastosowania w ocenie innych postaci łuszczycy, w tym łuszczycy erythrodermicznej czy krostkowej. Jest skalą złożoną, czasochłonną, związaną z ryzykiem błędów w obliczeniach. Jej górna granica jest jedynie teoretyczna. [Spuls 2010; Paul 2010; Chalmers 2015; Robinson 2012; Puzenat 2010; Bonifati 2007; Bożek 2016]

Jednak od prawie 40 lat PASI jest nadal „złotym standardem” w ocenie nasilenia łuszczycy. Pomimo wielu wad, braku odpowiedniej walidacji i standaryzacji oraz licznych prób zastąpienia innymi skalami PASI jest wciąż skalą najlepiej znaną i najczęściej stosowaną przez dermatologów w codziennej praktyce oraz w badaniach klinicznych. Jest uważana za standard, z którym powinny korelować wszystkie nowo odkryte skale. [Spuls 2010; Chalmers 2015; Bożek 2016]

W badaniach klinicznych stosuje się także wskaźnik PASI-75, a ostatnio coraz częściej PASI-90, co oznacza odpowiednio 75-procentową i 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu. [Chalmers 2015; Bożek 2016]

W praktyce, PASI to wskaźnik uwzględniający rozległość i nasilenie zmian skórnych, określający:

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

Schemat oceniania PASI przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Rys. 1. Ocena zaawansowania łuszczycy - PASI.

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

	Głowa (G)	Tułów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)				
Naciek (I)				
Łuska (D)				
Suma = E+I+D				
Powierzchnia (A)				
Suma x A				

$\times 0,1 =$	$\times 0,3 =$	$\times 0,2 =$	$\times 0,4 =$

+

PASI =	
--------	--

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

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

2.3.1.2 BSA - Body Surface Area (powierzchnia ciała zajęta chorobowo)

BSA to wskaźnik określający procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. Obliczenia wartości BSA bazują na regule dziewiątek, pierwotnie stosowanej do szacowania powierzchni oparzeń. Każda z określonych jedenastu lokalizacji (głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie) odpowiada w przybliżeniu 9% całej powierzchni ciała, natomiast powierzchnia zewnętrznych narządów płciowych odpowiada pozostałemu 1% powierzchni ciała. Metoda zakłada, że powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% całej powierzchni ciała. [Spuls 2010; Puzenat 2010; Ramsay 1991; Thomas 2007; Bożek 2016]

Arkusze oceny BSA przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 1).

Tab. 1. Ocena zaawansowania łuszczycy - BSA.

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

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

2.3.1.3 DLQI - Dermatology Life Quality Index (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych)

DLQI to skala oceniająca jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz stopień poprawy jakości życia zapewnionej przez leczenie. Składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Możliwe odpowiedzi na każde z pytań to: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” (punktowane odpowiednio od 0 do 3). Ostateczny wynik DLQI stanowi suma punktów. Uzyskana liczba punktów określa, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 – bez wpływu, 2-5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 – mocno obniżona jakość życia, 21-30 – bardzo mocno obniżona jakość życia. [Finlay 1994; Bronsard 2010; Bożek 2016]

Polską wersję Dermatology Life Quality Index (DLQI - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych) przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 2).

Tab. 2. Ocena zaawansowania łuszczycy - DLQI.

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

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

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

2.3.2 Rodzaje łuszczycy ze względu na nasilenie objawów

Na podstawie wyników z powyższych skali wyróżniono dwa rodzaje łuszczycy:

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

- DLQI > 10.

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

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

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

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

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

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

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

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy jest różna w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej i dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych. Łuszczyca, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych. [Neneman 2009] Nie stwierdza się różnic w częstości występowania łuszczycy w zależności od płci. Według WHO, obciążenie chorobą w Polsce wynosi 1,45% populacji. [WHO 2016] Według innych danych, [redacted] szacunkowa częstość występowania łuszczycy w Polsce wynosi ok. 2%. [Kaszuba 2016] Ponadto niektóre źródła podają, że choroba ta dotyczy nawet 3% populacji. [Borzęcki 2018, GIS 2019] Liczba chorych na łuszczycę w Polsce określana jest również jako około 1 mln osób. [Neneman 2009] W przypadku uwzględnienia odsetków zawartych w literaturze (od 2 do 3% - dane dla Polski) względem liczebności populacji Polski w 2019 roku (wg danych GUS: 38 386 500 ogółem, z czego 31 448 500 dorosłych) [Rocznik Statystyczny 2020], otrzymana się zakres liczbowy od 630 tys. do 940 tys. dorosłych osób z łuszczycą w Polsce. Liczby te stoją w sprzeczności z danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów leczonych z powodu łuszczycy w Polsce. Zgodnie z danymi z publikacji Tłustochowicz 2020, w 2018 liczba pacjentów zgłoszonych przez system ochrony zdrowia jako leczeni z powodu łuszczycy wyniosła zaledwie 155 847 osób, co stanowi liczbę 4/6-krotnie mniejszą od szacowanej liczebności pacjentów chorych na łuszczycę w Polsce. Z kolei zgodnie z danymi z Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) Ministerstwa Zdrowia z 2019 roku, zapadalność na łuszczycę wynosi 28 151 (73,2 na 100 000 osób), natomiast rozpowszechnienie - 239 140 (622,2 na 100 000 osób), z czego 221 647 przypadków dotyczy pacjentów dorosłych. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ 2019]

Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Scala 2020, postać łuszczycy o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego występuje w przypadku ok. 30% chorych, co po przemnożeniu przez dane MPZ daje zakres około 66 500 pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą. [Scala 2020]

Powyższe oszacowania zebrano i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Oszacowania liczebności populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy w Polsce.

Rozpowszechnienie łuszczycy wśród dorosłych wg MZ	221 647	Mapa Potrzeb Zdrowotnych MZ 2019
Odsetek pacjentów z natężeniem od umiarkowanego do ciężkiego	30%	Scala 2020

Liczebność dorosłych pacjentów z natężeniem od umiarkowanego do ciężkiego	66 500	Mapa Potrzeb Zdrowotnych MZ 2019, Scala 2020
---------------------------------------------------------------------------	--------	----------------------------------------------

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z danymi NFZ (statystyki JGP; grupa J39 duże choroby dermatologiczne) w 2019 roku w związku z łuszczycą pospolitą (kod ICD-10: L 40.0) odnotowano 8 886 hospitalizacji. [Statystyki JGP]

2.5.2 Obciążenie chorobą

Łuszczycą, ze względu na duże i nieestetyczne zmiany skórne występujące w szczególności w przypadku choroby o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego jest chorobą w znacznym stopniu obniżającą jakość życia chorego. Chorzy na łuszczycę mają problemy z akceptacją swojego ciała, zaniżoną samoocenę i obniżone poczucie własnej wartości. Osoby ze zmianami łuszczycowymi często borykają się z poczuciem napiętnowania oraz oceniania. 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 negatywnie wpływają na jakość życia, zwiększają stres odczuwany przez chorego i w rezultacie mogą przyczyniać się do zaostrzenia objawów chorobowych. [Bhosole 2006; [REDACTED]]

Choroby dermatologiczne, w tym łuszczycą, mają negatywny wpływ na jakość życia nie tylko osoby chorej, ale i jej najbliższego otoczenia. 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. [Martinez-Garcia 2014; [REDACTED]]

Łuszczyca ma także duży wpływ na życie społeczne i zawodowe chorych. Znaczna część osób zmagających się z łuszczycą, która obejmuje duży obszar skóry, bądź usytuowaną na dłoniach, skórze głowy lub twarzy odczuwa lęk przed uczestniczeniem w życiu publicznym. Chorzy unikają miejsc, w których odsłania się ciało, takich jak plaża czy basen, czują się niekomfortowo w sytuacjach wymagających interakcji z drugim człowiekiem, mają problem z zawieraniem nowych znajomości. Izolacja społeczna przyczynia się do powstawania stanów depresyjnych i narastania stresu. Chorobie często towarzyszy ból i świąd, co jest kolejnym czynnikiem negatywnie korelującym z jakością życia. [Kanikowska 2008; Stanowisko eksperckie 2020] 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; ██████████]

Co więcej, osoby chore na łuszczycę przeżywają problemy natury emocjonalnej 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, tj. odgrywa on kluczową rolę w rozwoju i przebiegu łuszczycy, wpływając na układ immunologiczny oraz prowokując aktywację limfocytów T. Z tego powodu coraz większy nacisk kładziony jest na odpowiednią opiekę psychologiczną, która powinna być roztaczana nad chorymi na łuszczycę. [Zeng 2017; ██████████]

Zgodnie z badaniem *Global Burden of Disease* z 2019 roku, mającym na celu określenie obciążenia poszczególnymi chorobami [GBD 2019], określono współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane niesprawnością). Wartości są spójne z danymi zawartymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych MZ. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ 2019]

Tab. 5. Wskaźnik DALY dla pacjentów z łuszczycą.

Miara	Wartość bezwzględna	Wartość na 100 tys.
DALY	20 438	53,2

2.5.3 Koszty społeczne

Próbie zdefiniowania i oszacowania kosztów pośrednich związanych z łuszczycą podjęto w ramach raportu instytutu INNOWO pod tytułem *Ocena całkowitych społeczno-ekonomicznych kosztów występowania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów z perspektywy gospodarki państwa* pod redakcją naukową prof. dr hab. Eweliny Nojszewskiej, gdzie analizowano koszty za 2016 i 2017 rok.

2.5.3.1 Wpływ łuszczycy na życie zawodowe

Autorzy raportu wskazują, że mimo iż łuszczyca należy do grupy schorzeń skórnych, to jednak w praktyce jest chorobą ogólnoustrojową, która dotyczy nie tylko skóry, ale również wielu innych narządów. Z tego względu, ekonomiczne i społeczne konsekwencje łuszczycy wynikają nie tylko z faktu występowania zmian skórnych u pacjentów, ale również z faktu, iż choroba zajmuje też inne narządy i układy i może przyczyniać się do rozwoju poważnych

schorzeń. Schorzenia te mogą obejmować zaburzenia metaboliczne, określane mianem zespołu metabolicznego w postaci otyłości, cukrzycy, zbyt wysokiego poziomu cholesterolu, nadciśnienia tętniczego. Wykazano również, że pacjenci z łuszczycą częściej cierpią też z powodu chorób sercowo-naczyniowych - np. dwukrotnie częściej przechodzą zawał serca i udar mózgu. Jak wskazują eksperci, u 30 proc. pacjentów z łuszczycą dochodzi do zajęcia stawów (tzw. łuszczycy stawowej), są oni również pięć razy bardziej narażeni na ciężkie choroby zapalne przewodu pokarmowego, takie jak choroba Crohna. [INNOWO]

Ekspertki kliniczni wskazują na potrzebę jak najszybszego wykrycia łuszczycy i wdrożenia zoptymalizowanej terapii, nie tylko ze względu na przebieg choroby i jakość życia chorych, ale także celem zapobiegania wielu kosztownym powikłaniom choroby, minimalizacji hospitalizacji oraz nieobecności w pracy. [INNOWO]

Autorzy raportu powołują się na badanie autorstwa Claytona Schupp, Julie Wu i Bruce'a Bebo, [Schupp 2012] którzy w latach 2003-2011 przeanalizowali grupę 5604 pacjentów chorujących na łuszczycę. W ramach badania wykazano, iż pacjenci chorujący na łuszczycę doświadczali fizycznych ograniczeń wynikających z choroby (w 83%), a także, że 12% badanych było osobami bezrobotnymi a 11% osobami zatrudnionymi na część etatu. Wśród bezrobotnych chorujących na łuszczycę, 92% z nich jako powód braku aktywności zawodowej wskazało łuszczycę. Za autorami badania, autorzy raportu INNOWO wysnuli tezę, że łuszczycy negatywnie determinuje jakość życia i produktywność społeczno-zawodową osób dotkniętych tą chorobą. [INNOWO] Schupp, Wu i Bebo w badaniu poświęconym konsekwencjom łuszczycy, [Schupp 2012] negatywne skutki społeczne łuszczycy są zauważalne również w miejscu pracy i obejmują takie kwestie, jak: dyskryminacja, trudności w znalezieniu pracy lub pracy poza domem, trudności finansowe i/lub utracony dochód. Innymi obciążeniami zawodowymi związanymi z łuszczycą są wzrost nieobecności w pracy i zmniejszenie wydajności.

2.5.3.2 Wydatki ZUS ponoszone z powodu łuszczycy

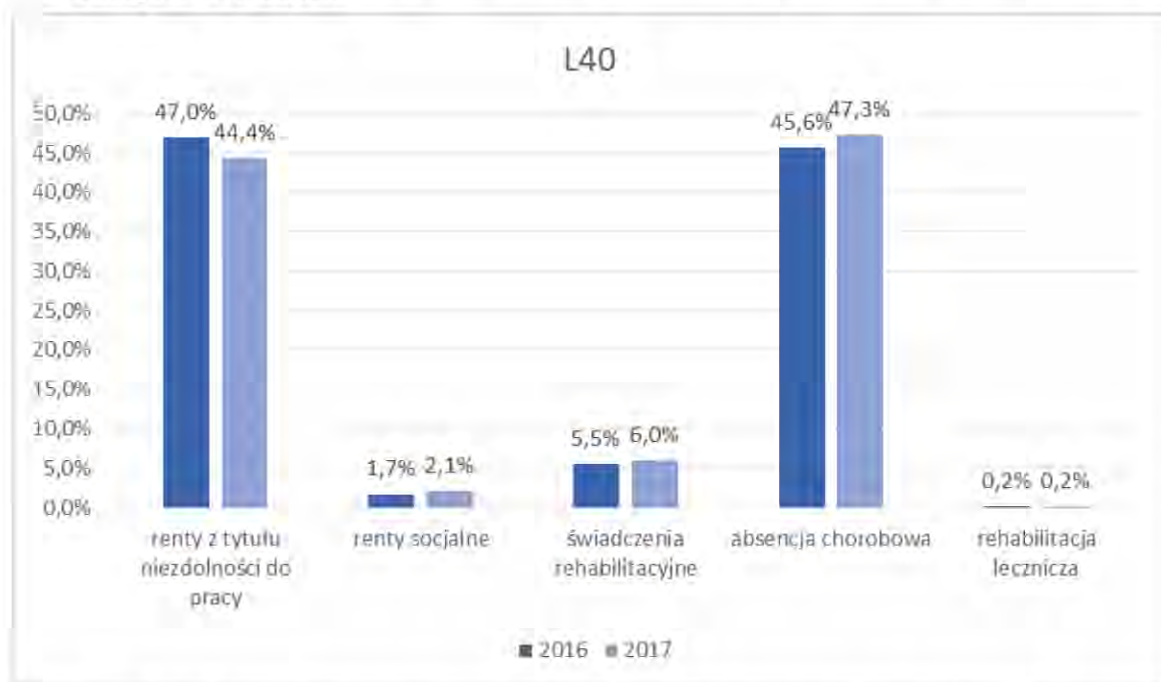
Wydatki związane z chorobami skóry i tkanki podskórnej (L00 - L99) stanowiły w 2017 r. 0,8% ogółu wydatków na świadczenia związane z niezdolnością do pracy. Była to kwota 277,3 mln zł. Łuszczycy (L40) spowodowała wydatki rzędu 26,6 mln zł (tj. 9,6% wydatków na choroby skóry i tkanki podskórnej). W 2016 r. ten udział wynosił 9,9%. W 2017 r. najbardziej znaczącą pozycję wydatków na świadczenia poniesione z tytułu łuszczycy stanowiła absencja chorobowa. Z kwotą wydatków 12,6 mln zł udział ten wynosił 47,3%. Szczegółowy rozkład wydatków ponoszonych z powodu łuszczycy przedstawiono w poniższej tabeli, a strukturę wydatków - na poniższym wykresie.

Tab. 6. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną łuszczycą (L40) poniesione w latach 2016 - 2017 według rodzajów świadczeń.

Wyszczególnienie	2016			2017		
	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Mężczyźni	Kobiety
	Kwota wypłat w tys. zł					
ogółem	26 479,6	18 099,2	8 380,4	26 563,5	17 945,0	8 618,5
renty z tytułu niezdolności do pracy	12 445,9	9 281,0	3 164,9	11 781,1	8 737,8	3 043,3

Wyszczególnienie	2016			2017		
	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Mężczyźni	Kobiety
	Kwota wypłat w tys. zł					
renty socjalne	455,4	239,6	215,8	566,2	313,1	253,1
świadczenie rehabilitacyjne	1 457,4	766,5	690,9	1 588,6	918,1	670,5
absencja chorobowa	12 080,4	7 798,3	4 282,1	12 573,5	7 946,9	4 626,6
rehabilitacja lecznicza	40,5	13,8	26,7	54,1	29,1	25,0

Rys. 2. Struktura wydatków poniesionych w latach 2016 - 2017 na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną łuszczycą (L40) według rodzajów świadczeń.



Absencja chorobowa dokumentowana jest zaświadczeniem lekarskim o czasowej niezdolności do pracy ZUS ZLA. Dokument ten stanowi podstawę, przy spełnieniu określonych wymagań, do wypłaty wynagrodzenia lub zasiłku chorobowego. Na podstawie odnotowanych w tych dokumentach informacji Zakład Ubezpieczeń Społecznych prowadzi badania cech demograficznych osób otrzymujących zaświadczenia lekarskie, jak też przyczyn chorobowych absencji.

Łuszczycą (L40) wchodząca w skład grupy chorób skóry i tkanki podskórnej spowodowała mniejszą absencję chorobową w 2017 r. - 220,5 tys. dni, niż w 2016 r., kiedy to absencja wyniosła 226,3 tys. dni. Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego, w przypadku łuszczycy wyniosła w 2017 r. 13 dni i była wyższa od przeciętnej długości zaświadczenia lekarskiego ogółem o niecały jeden dzień. Przeciętna absencja skumulowana w 2017 r. (będąca sumą dni absencji w roku dla danej osoby) z powodu łuszczycy wyniosła 27 dni.

Tab. 7. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej ubezpieczonych w ZUS w latach 2016 - 2017.

Wyszczególnienie	Rok	Liczba dni absencji chorobowej w tys.			Liczba zaświadczeń lekarskich w tys.			Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego w dniach		
		ogółem	w tym:		ogółem	w tym:		ogółem	M.	K.
			M.	K.		M.	K.			
Łuszczycyca L40	2016	226,3	145,5	80,8	17,1	11,0	6,1	13,25	13,26	13,25
	2017	220,5	141,2	79,3	16,8	10,7	6,1	13,13	13,23	12,98

K – kobiety; M – mężczyźni.

W 2017 r. ZUS wydał 103,5 tys. orzeczeń pierwszorazowych i 79,6 tys. orzeczeń ponownych ustalających prawo do świadczenia rehabilitacyjnego, w tym z tytułu chorób skóry i tkanki podskórnej (L00-L99) 452 orzeczenia pierwszorazowe i 455 orzeczeń ponownych. Liczba orzeczeń stwierdzających uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego z powodu łuszczycy to w 2017 r. jedynie 87 orzeczeń pierwszorazowych i 89 orzeczeń ponownych. W 2016 r. takich orzeczeń było: 85 pierwszorazowych i 78 ponownych.

Tab. 8. Orzeczenia (pierwszorazowe i ponowne łącznie) ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane w związku z niezdolnością do pracy spowodowaną łuszczycą (L40).

2016			2017		
Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
163	83	80	176	104	72

2.5.3.3 Koszty pośrednie łuszczycy

Elementami składowymi kosztów pośrednich uwzględnionymi w badaniu są straty spowodowane:

- absenteizmem, czyli nieobecnością chorych w pracy,
- prezenteizmem, czyli obniżoną produktywnością pracujących chorych,
- absenteizmem opiekunów, czyli nieobecnością w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,
- trwałą niezdolnością do pracy osób chorych,
- przedwczesnymi zgonami.

Autorzy raportu INNOWO wskazują, że w przypadku łuszczycy i powiązanych artropatii koszty pośrednie wyniosły wielokrotnie więcej niż koszty bezpośrednie, łącznie 8,4 mld zł w 2017 r.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów raportu INNOWO, koszty pośrednie związane z absenteizmem chorych na łuszczycę i artropatie towarzyszące łuszczycy i chorobom jelit wyniosły 115,2 mln zł w 2016 roku i wzrosły do 120,9 mln zł w 2017 roku. W obu latach koszty te stanowiły 0,004% PKB w przypadku łuszczycy. Na koszty związane z absenteizmem wpływ miała struktura absencji. W 2016 r. dla L40 udział lat straconych na skutek absencji chorobowej wyniósł około 94,3%, a udział lat straconych na skutek świadczeń rehabilitacyjnych wyniósł nieco poniżej 6%. W 2017 r. udziały były analogiczne – 93,8% oraz

około 6%. Szczegółowe dane z zakresu poszczególnych kategorii kosztów pośrednich związanych z łuszczycą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Koszty pośrednie związane z łuszczycą (L40) w rozbiciu na poszczególne kategorie.

Kategoria kosztów	Rok	Koszt pośredni (zł)	Koszt pośredni (% PKB)
Absenteeizm	2016	78 173 943	0,0042%
	2017	80 907 306	0,0041%
Prezenteizm	2016	4 608 243 474	0,25%
	2017	4 854 618 645	0,24%
Absenteeizm opiekunów osób chorych na łuszczycę	2016	498 584	0,00003%
	2017	555 796	0,00003%
Przedwczesne zgony	2016	67 620 968	0,0036%
	2017	63 832 465	0,0032%
Trwała niezdolność do pracy	2016	42 143 186	0,0023%
	2017	48 272 814	0,0024%

2.5.3.4 Podsumowanie

Koszty pośrednie obejmują niewytworzony PKB na skutek choroby i leczenia, które ponadto oznaczają zmniejszenie dochodów finansów publicznych z podatków bezpośrednich i pośrednich, czyli PIT, CIT, VAT oraz akcyzy. Należy mieć także na uwadze redukcję wpływu ze składek na ubezpieczenie społeczne, w tym na ubezpieczenie zdrowotne. W 2016 r. całkowite koszty pośrednie łuszczycy wyniosły 4 796 680 156,20 zł, co stanowiło 0,26% PKB, natomiast w 2017 r. było to 5 048 187 026,53 zł, co stanowiło 0,25% PKB. Utracone wskutek łuszczycy dochody publiczne z tytułu podatków i składek wyniosły w 2016 r. 1 349 950 072,23 zł, a w 2017 r. - 1 482 229 300,16 zł. [INNOWO]

Podczas analizowania obciążenia łuszczycą należy mieć na uwadze nie tylko koszty bezpośrednie, ale także wpływ na finanse pacjenta, jego opiekuna, a także całego państwa.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie łuszczycy opiera się na kontrolowaniu objawów za pomocą różnych metod terapeutycznych, zazwyczaj długotrwałego leczenia. W codziennej praktyce definiowana strategia leczenia zazwyczaj obejmuje uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie. W zależności od nasilenia zmian łuszczycowych stosuje się różne metody leczenia, zarówno zewnętrznego jak i ogólnego. Postępowanie medyczne uwzględnia leczenie miejscowe jako pojedynczą strategię dla postaci łagodnych lub terapię pierwszego rzutu [Mason 2013]. Niemniej jednak, około 20% do 30% osób z łuszczycą stanowią osoby z umiarkowaną lub ciężką postacią wymagającą drugiej linii leczenia w formie fototerapii czy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (leczenie systemowe). Trzecią linię leczenia stanowi systemowa terapia biologiczna wykorzystująca działanie inhibitorów czynnika martwicy

nowotworu oraz inne leki biologiczne [Boehncke 2015]. Główne strategie postępowania medycznego szczegółowo omówiono w podrozdziałach poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.1 Leczenie miejscowe

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

- cygnolina;

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

2.6.2 Leczenie ogólne

W przypadkach umiarkowanej lub ciężkiej postaci zalecane jest wdrożenie [REDAKTOWANE] w formie leczenia ogólnego z udziałem fototerapii i konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (leczenie systemowe).

Fototerapia

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

Pośród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych wyróżniamy:

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

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

Konwencjonalne środki układowe

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

- Cyklosporyna A (CyA) - zalecana terapia przerywana w formie 3-6-miesięcznych cykli leczniczych (pojedynczego lub powtarzanych w celu wyindukowania poprawy klinicznej). Stosunkowo krótki rekomendowany czas terapii wynika z obaw przed działaniami niepożądanymi leku. W razie konieczności terapia CyA może być kontynuowana u pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną do 2 lat. Dłuższe

stosowanie CyA należy rozważyć z ostrożnością ze względu na ryzyko uszkodzenia nerek, wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz raków skóry, szczególnie u pacjentów leczonych w przeszłości PUVA.

- Metotreksat (MTX) - terapia metotreksatem może być stosowana tak długo, jak długo pozostaje skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. Do najważniejszych działań niepożądanych należy teratogenność, uszkodzenie (marskość) wątroby, mielotoksyczność oraz nudności i wymioty.
- Acytretyna - terapia z wyboru w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, stosowana również w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jedyne leki stosowane ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z terapią PUVA (tzw. Re-PUVA) lub terapią UVB. Ze względu na brak działania immunosupresyjnego stanowi również jedyny przeciwłuszczycowy lek ogólny, który w miarę bezpiecznie może być stosowany u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* - HIV). Do najważniejszych działań niepożądanych należy teratogenność, objawy hiperwitaminozy A (zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), których nasilenie zależy od dawki leku, zaburzenia widzenia (tzw. kurza ślepotą) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Ze względu na to, że hipertrójglicydemia może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki, zwiększone stężenie trójglicerydów stanowi przeciwwskazanie do stosowania acytretyny.

2.6.3 Leczenie biologiczne

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

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

- Inhibitory czynnika martwicy nowotworu - alfa (ang. *tumor necrosis factor-alfa*, TNF-alfa) - cytokiny odpowiedzialnej za pobudzenie neutrofilów, komórek dendrytycznych i makrofagów. Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) oraz leki biopodobne, których dobór powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta:
 - Etanercept - białko fuzyjne podawane podskórnie;
 - Infliksymab - chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciało monoklonalne podawane dożylnie;
 - Adalimumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnie;

- Golimumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnio;
- Certolizumab pegol - fragment Fab przeciwciała sprzęgnięty z polietylenoglikolem (PEG) podawany podskórnio.
- Leki blokujące szlak interleukiny-12/23 i hamujące w ten sposób dojrzewanie dziewiczych limfocytów w limfocyty Th17:
 - Ustekinumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnio;
 - Guselkumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1λ przeciwko IL-23 podawane podskórnio;
 - Tildrakizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciwko IL-23 podawane podskórnio.
- Leki blokujące szlak interleukiny-17A i hamujące w ten sposób uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek:
 - Sekukinumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne podawane podskórnio;
 - Iksekizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne podawane podskórnio;
 - Brodalumab - rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2, które wiąże się z receptorem dla IL-17A podawane podskórnio.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.11.2020. Przeszukano strony internetowe organizacji zajmujących się tematyką dermatologii ogółem lub łuszczycy, a także strony innych organizacji zajmujących się wydawaniem rekomendacji i zaleceń z różnych dziedzin medycyny. W trakcie przeglądu wytycznych sugerowano się aktualnością dokumentów. Szukano dokumentów, których czas od publikacji bądź aktualizacji nie przekracza 5 lat. Zidentyfikowano następujące aktualne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej:

- Wytyczne *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* (PTD) z 2018 roku;
- Wytyczne *British Association of Dermatologists* (BAD) z 2017 roku zaktualizowane w 2020 roku;
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2012 roku zaktualizowane w 2017 roku;
- Wytyczne *The Australasian College of Dermatologists* (ACD) z 2017 roku;
- Wytyczne *American Academy of Dermatology* (AAD) z 2017 roku;
- Wytyczne *European Dermatology Federation/European Academy of Dermatology and Venereology/International psoriasis Council* (EDF/EADV/IPC) z 2015 roku i aktualizacja z 2017 roku;
- Wytyczne *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) z 2015 roku.

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych rekomendowano stosowanie terapii układowej (z uwzględnieniem terapii konwencjonalnej oraz biologicznej) jako kolejna linia leczenia po leczeniu miejscowym oraz fototerapii.

W poniższej tabeli (Tab. 10) zestawiono najważniejsze informacje zawarte w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej.

Tab. 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GRAPPA 2015 (Świat)	<p>Dla łuszczycy plackowatej jako silnie rekomendowane wymienione są terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie miejscowe; • fototerapia; • leczenie DMARD (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>) za pomocą metotreksatu, leflunomidu lub cyklosporyny; • leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworu - alfa, w tym adalimumabem; • leczenie inhibitorami blokującymi szlak interleukiny-12/23, interleukiny-17 oraz fosfodiesterazy-4.
BAD 2017 aktualizacja 2020 (Wielka Brytania)	<p><u>Terapia układowa biologiczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ niepowodzenia (brak skuteczności, nietolerancja lub przeciwwskazania) leczenia metotreksatem oraz cyklosporyną łuszczycy wywierającej znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne lub społeczne pacjenta (silna rekomendacja); ○ spełnienia jednego z poniższych kryteriów nasilenia choroby: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BSA > 10% lub PASI ≥ 10; ▪ łuszczycy jest ciężka w lokalizowanych miejscach i związana ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub wysokim poziomem cierpienia (np. choroba paznokcia lub umiejscowienie w miejscach takich jak twarz, skóra głowy, dłonie, podeszwy, fałdy skórne, genitalia) (silna rekomendacja). ○ rozważenie wdrożenia leczenia biologicznego po niepowodzeniu (brak skuteczności, nietolerancja lub przeciwwskazania) leczenia metotreksatem w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorych spełniających kryteria nasilenia choroby oraz cierpiących na łuszczycowe zapalenie stawów; ▪ chorych z nawracającą łuszczycą (zdefiniowaną jako > 50% początkowego nasilenia choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia) przy wykluczeniu innych terapii ze względu na brak możliwości długotrwałej kontynuacji (np. UVB) (słaba rekomendacja). <p><u>Wybór terapii biologicznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab jako lek pierwszej linii leczenia;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab jako lek pierwszej linii leczenia u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów; • Rozważenie secukinumabu jako pierwszej linii leczenia; • Dowolna obecnie licencjonowana terapia biologiczna jako lek [redacted] leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekiem pierwszej linii; • Infliksimab jako leku pierwszego wyboru dla pacjentów z ciężką łuszczycą lub w przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania innych leków biologicznych.
ACD 2017 (Australia)	<p><u>Ogólne zalecenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia miejscowa w przypadku łuszczycy łagodnej do umiarkowanej (PASI ≤10 oraz DLQI ≤10) z możliwością wdrożenia leczenia układowego. • Fototerapia lub terapia układowa konwencjonalna w przypadku łuszczycy ciężkiej (PASI > 10 oraz/lub DLQI > 10; PASI ≤ 10 oraz DLQI > 10). • Terapia układowa biologiczna jako kolejna linia leczenia po braku odpowiedzi na leczenie fototerapią lub terapią układową konwencjonalną.
rekomendacje ekspertów PTD 2018 (Polska)	<p><u>Fototerapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fotochemoterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów - PUVA [ang. <i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i>]; • fototerapię wąskozakresową - UVB 311 nm; alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie szerokopasmowego UVB. <p><u>Terapia układowa konwencjonalna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CyA) - terapia zalecana głównie jako krótkotrwałe leczenie. • Metotreksat (MTX) - terapia, która może być stosowana dopóki pozostaje skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. • Acytretyna - terapia z wyboru w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, stosowana również w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jedynek lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany z terapią PUVA lub UVB. <p><u>Terapia układowa biologiczna</u></p> <p>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α) oraz leki biopodobne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept; • Infliksymab; • Adalimumab; • Golimumab; • Certolizumab pegol. <p>Dobór danego leku blokującego TNF-α powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta.</p>

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, etanercept, ustekinumab, brodalumab, guselkumab, sekukinumab, iksekizumab jako zalecane opcje leczenia w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężkiej łuszczycy (PASI > 10 oraz DLQI > 10); ○ braku skuteczności leczenia za pomocą innych terapii. • Rozważenie zmiany na inny lek biologiczny w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ braku odpowiedzi na leczenie (po odpowiednio: 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia etanerceptem, iksekizumabem i secukinumabem oraz 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia adalimumabem i ustekinumabem); ○ zaniku odpowiedzi w trakcie leczenia; ○ braku tolerancji na obecnie stosowany lek; ○ obserwowane przeciwwskazania dla obecnie stosowanego leku. • Infliksymab jako zalecane leczenie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI ≥ 20 oraz DLQI >18); ○ braku skuteczności leczenia za pomocą innych terapii.
AAD 2019	<p><u>Terapia układowa konwencjonalna</u></p> <p><u>Metotresat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat jest zalecany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy u dorosłych. [A] • Metotreksat jest mniej skuteczny niż adalimumab i infliksymab w łuszczycy skórnej. [A] • Metotreksat jest skuteczny w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (zapalenie stawów obwodowych, ale nie w przypadku zajęcia osiowego); w łuszczycowym zapaleniu stawów skuteczność metotreksatu jest mniejsza niż inhibitorów TNF. [B] • Leczenie skojarzone metotreksatem i fototerapią NB-UVB można rozważyć u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą plackowatą w celu zwiększenia skuteczności i obniżenia skumulowanych dawek obu metod leczenia. [B] <p><u>Apremilast:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast jest zalecany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy u dorosłych. [A] <p><u>Cyklosporyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna jest zalecana u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie łuszczycą. [A] • Cyklosporyna może być zalecana w leczeniu erytrodermii, uogólnionej łuszczycy krostkowej i / lub dłoniowo-podeszwowej. [B] • Cyklosporyna może być zalecana jako krótkotrwała terapia interwencyjna u pacjentów, u których zaostrzenie nastąpiło podczas wcześniejszej terapii systemowej. [C] <p><u>Acytretyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acytretyna może być zalecana w monoterapii łuszczycy plackowatej. [B] • Acytretyna może być zalecana w leczeniu łuszczycy erytrodermicznej, krostkowej i dłoniowo-podeszwowej. [B] • Acytretyna może być zalecana jako terapia skojarzona z PUVA w łuszczycy. [B] • Acytretynę można łączyć z BB-UVB w łuszczycy plackowatej. [B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Terapia układowa biologiczna:</u></p> <p>Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Adalimumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą na dłoniach i podeszwach stóp (dłoniowo-podeszwowa łuszczycy) [A] • Adalimumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą paznokci [A] • Adalimumab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą skóry głowy [B] • Adalimumab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkowa lub erytrodermia) umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy [B] • Adalimumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, związaną z łuszczycowym zapaleniem stawów [A] • Połączenie adalimumabu i leków miejscowych, takich jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogu witaminy D można zalecić jako opcję leczenia w celu wzmocnienia skuteczność w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [B] • Adalimumab można łączyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności leczenia łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [C] • Adalimumab można łączyć z metotreksatem w celu zwiększenia skuteczności leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [B] • Adalimumab można łączyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności leczenia łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [C] • Adalimumab można łączyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [C] • Adalimumab można łączyć z wąskopasmową fototerapią ultrafioletową w celu wzmocnienia skuteczność w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [B] <p>Etanercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept jest zalecany jako opcja w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Etanercept jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą zajmującą skórę głowy [A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą zajmującą paznokcie [A] • Etanercept może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkowa lub erytrodermiczna) umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [B] • Etanercept jest zalecany jako opcja w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, gdy towarzyszy jej istotne łuszczycowe zapalenie stawów [A] • Połączenie etanerceptu i leków miejscowych, takich jak kortykosteroidy o dużej sile działania z analogiem witaminy D lub bez, jest zalecane jako opcja leczenia w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Etanercept można łączyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [B] • Skojarzenie etanerceptu i metotreksatu jest zalecane jako opcja leczenia w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [B] • Etanercept można łączyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [C] • Etanercept można łączyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, jeśli istnieją wskazania kliniczne [C] • Etanercept można łączyć z wąskopasmową fototerapią ultrafioletową w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [B] <p>Infliksymab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab jest zalecany w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Infliksymab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą na dłoniach i podszwach stóp (łuszczycą plackowatą dłoniowo-podeszwową) [B] • Infliksymab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą zajmującą paznokcie [B] • Infliksymab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą zajmującą skórę głowy [B] • Infliksymab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkowa lub erytrodermiczna) łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [C]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, gdy towarzyszy jej istotne łuszczycowe zapalenie stawów. Infliksymab hamuje również uszkodzenia stawów wykryte radiologicznie u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów [A] • Skojarzenie infliksymabu i leków miejscowych, takich jak kortykosteroidy o silnym działaniu z analogiem witaminy D lub bez analogu witaminy D, może być zalecane jako opcja leczenia w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [B] • Infliksymab można łączyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [C] • Infliksymab można łączyć z metotreksatem w celu ewentualnego zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [B] • Infliksymab można łączyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, jeśli istnieją wskazania kliniczne [C] <p>Ustekinumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab jest zalecany w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Ustekinumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą na dłoniach i podszewach stóp (łuszczycy plackowata dłoniowo-podeszwowa) [B] • Ustekinumab może być zalecany w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [B] • Ustekinumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą skóry głowy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [C] • Ustekinumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z innymi podtypami łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (dłoniowo-podeszwowej, krostkowej lub erythrodermicznej). Istnieją ograniczone dowody na jego zastosowanie w łuszczycy odwrotnej i kropelkowej [C] • Ustekinumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w połączeniu z łuszczycowym zapaleniem stawów [A] • Skojarzenie ustekinumabu i leków miejscowych, takich jak kortykosteroidy o dużej sile działania z analogiem witaminy D lub bez analogu witaminy D, może być zalecane jako opcja terapeutyczna w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [C] • Ustekinumab można łączyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab można łączyć z metotreksatem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [B] • Ustekinumab można łączyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [C] • Ustekinumab można łączyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych [C] • Ustekinumab można łączyć z wąskopasmową fototerapią ultrafioletową w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych [B] <p>Sekukinumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekukinumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą [A] • Sekukinumab może być zalecany jako opcja w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmującą głowę i szyję, w tym owłosioną skórę głowy [B] • Sekukinumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą paznokci [A]. • Sekukinumab jest zalecany w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą dłoniowo-podeszwową [A] • Sekukinumab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą krostawicą dłoniowo-podeszwową [B] • Sekukinumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą erythrodermiczną [C] • Sekukinumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, gdy jest związana z łuszczycowym zapaleniem stawów [A] <p>Iksekizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iksekizumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Iksekizumab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą zajmującą skórę głowy [B] • Iksekizumab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z erythrodermią łuszczycową [B] • Iksekizumab może być zalecany jako opcja w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą zajmującą paznokcie [B] • Iksekizumab może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową [B] • Iksekizumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą w połączeniu z łuszczycowym zapaleniem stawów [A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Brodalumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Brodalumab może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową [B] <p>Guselkumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [A] • Guselkumab jest zalecany w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą dłoniowo-podeszwową skóry głowy, paznokci i jamy ustnej [A] <p>Risankizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risankizumab nie jest zatwierdzony przez FDA, ale może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [B] <p>Zalecenia kliniczne zostały opracowane na podstawie najlepszych dostępnych dowodów, podsumowanych w tabeli w wytycznych. Są one klasyfikowane jako następujące:</p> <p>A. Zalecenie oparte na konsekwentnej i dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta.</p> <p>B. Zalecenie oparte na niespójnych lub dane naukowe zorientowane na pacjenta o ograniczonej jakości.</p> <p>C. Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studia przypadków lub dowody dotyczące chorób.</p>
EDF/EADV/IPC 2015 i aktualizacja z 2017	<p><u>Fototerapia</u></p> <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. narrow-band ultraviolet B) - 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) (silna rekomendacja, 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 (silna rekomendacja); • szerokozakresowy BB-UVB (ang. broad-band ultraviolet B) - fototerapia zalecana u kobiet w ciąży (gdy NB-UVB nie może zostać zastosowany); • fotochemioterapia PUVA - fotochemioterapia z wykorzystaniem 5-metoksypsolarenu lub 8-metoksypsolarenu, zalecana szczególnie u chorych z wirusem HIV. <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p>U chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acytretyną - brak rekomendacji za/przeciw stosowaniu w monoterapii;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyną - zalecane jako lek w krótkotrwałym leczeniu, do zapoczątkowania terapii (silna rekomendacja), w długoterminowym leczeniu tylko u wybranych chorych, maksymalnie przez okres dwóch lat, a w przypadku konieczności wydłużenia leczenia sugerowana jest konsultacja z nefrologiem (słaba rekomendacja); • estrami kwasu fumarowego - zaleca się stosowanie na początku leczenia (silna rekomendacja) oraz jako leczenie długoterminowe (silna rekomendacja); zaleca się również powolne zwiększanie dawki leku (silna rekomendacja); • metotreksatem - zaleca się stosowanie na początku leczenia oraz jako leczenie długoterminowe (silna rekomendacja). Może być podawany doustnie lub podskórnie. <p><u>Terapia biologiczna</u></p> <p>Zaleca się adalimumab jako lek drugiego rzutu w leczeniu indukcyjnym i długotrwałym. [silna rekomendacja]</p> <p>Zaleca się etanercept jako lek drugiego rzutu w leczeniu indukcyjnym i długotrwałym. [silna rekomendacja]</p> <p>Zaleca się infliksymab jako lek drugiego rzutu w leczeniu indukcyjnym i długotrwałym. [silna rekomendacja]</p> <p>Zaleca się ustekinumab jako lek drugiego rzutu w leczeniu indukcyjnym i długotrwałym. [silna rekomendacja]</p> <p>W ramach dokumentu z 2017 roku autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecają apremilast jako terapię drugiego rzutu w indukcji i długoterminowej terapii [słaba rekomendacja] • zalecają sekukinumab w indukcji i długoterminowej terapii [silna rekomendacja] - zastosowanie w 1. lub 2. linii powinno być uwarunkowane indywidualnie i w oparciu o lokalne regulacje

Podsumowując, stosowanie inhibitorów TNF α , w tym adalimumabu we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowane we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej. Europejskie wytyczne EDF/EADV/IPC z 2015 roku wskazują, że jako leczenie pierwszego rzutu zalecane są terapie systemowe, z których preferowaną opcją jest metotreksat, cyklosporyna jest zalecana w przypadku terapii krótkotrwałej, natomiast w przypadku acytretyny nie wydano rekomendacji ani za stosowaniem, ani przeciwko. Wśród leków biologicznych, zalecanych w 2. linii leczenia wymieniono adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab.

Polskie wytyczne PTD z 2018 roku w zakresie terapii systemowych zalecają metotreksat, cyklosporynę i acytretynę, natomiast w przypadku terapii biologicznych, stosowanych jako leczenie 2. rzutu wskazują, że wybór powinien zależeć od indywidualnych uwarunkowań pacjentów.

Amerykańskie wytyczne AAD z 2019 roku jako zalecane terapie systemowe wskazują metotreksat, apremilast, cyklosporynę i acytretynę, natomiast jako leczenie biologiczne w kolejnej linii leczenia: adalimumab, etanercept infliksymab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, guselkumab i risankizumab.

Brytyjskie wytyczne BAD z 2017/2020 roku rekomendują stosowanie leczenia biologicznego po niepowodzeniu leczenia metotreksatem oraz cyklosporyną, przy czym adalimumab jest wskazywany jako lek pierwszego wyboru wśród chorych z ŁZS. W przypadku leczenia [REDAKTOWANE] - po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii zalecana jest dowolna terapia biologiczna. Brytyjska NICE w zaleceniach z 2012 roku zaktualizowanych w 2017 roku zaleca fototerapię lub terapię układową jako 2. lub 3. linię leczenia, kiedy terapia miejscowa nie jest wystarczająca w przypadku umiarkowanej - ciężkiej łuszczycy. Jako lek pierwszego wyboru wskazywany jest metotreksat, natomiast inne wskazywane substancje to cyklosporyna i acytretyna. W przypadku ciężkiej łuszczycy i braku skuteczności leczenia za pomocą innych terapii zalecane leki to adalimumab, etanercept, ustekinumab, brodalumab, guselkumab, sekukinumab oraz iksekizumab. Infiksymbab jest natomiast zalecany w przypadku bardzo ciężkiej łuszczycy.

W przypadku australijskich wytycznych ACD z 2017 roku terapia układowa biologiczna zalecana jest jako kolejna linia leczenia po braku odpowiedzi na leczenie fototerapią lub terapią układową konwencjonalną.

2.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową w ramach niniejszego wniosku stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są kandydatami do leczenia systemowego [REDAKTOWANE]

Adalimumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego w 3. linii leczenia biologicznego, tj. po nieskuteczności dwóch uprzednio zastosowanych kLMPCh.

Poszerzenie refundacji ma na celu zwiększenie dostępności do leków biologicznych w terapii łuszczycy. Statystyki i dane literaturowe wskazują na dużą dysproporcję w dostępie do leczenia biologicznego pomiędzy Polską a innymi krajami europejskimi.

[REDAKTOWANE] Dla porównania - dane literaturowe wskazują, że w Europie zużycie leków biologicznych w leczeniu łuszczycy wzrosło w ciągu ostatnich 10 lat - z około 33% w 2010 do 73% w 2020 roku - szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu oryginalnego adalimumabu (Humira) w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została wydana 08 września 2003.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu dla preparatu biopodobnego Hyrimoz została wydana 26 lipca 2018.

3.1 Charakterystyka interwencji

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

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Hyrimoz - roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem - 07613421020897 Hyrimoz - roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg 2 wstrzykiwacze - 07613421020880
Kod ATC	L04AB04
Substancja czynna	Adalimumab
Wnioskowane wskazanie	2. linia leczenia (po nieskuteczności leczenia jednym lekiem klasycznym modyfikującym przebieg choroby) umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego Refundacja w ramach katalogu aptecznego
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: ChPL Hyrimoz

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 12. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Reumatoidalne zapalenie stawów Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych Osiowa spondyloartropatia Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK Łuszczycowe zapalenie stawów Łuszczyca Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych Choroba Leśniowskiego-Crohna Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Zapalenie błony naczyniowej oka Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Hyrimoz w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt leczniczy Hyrimoz można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Hyrimoz w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs* - DMARDs) okazała się

niewystarczająca. Produkt leczniczy Hyrimoz można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego i (lub) ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyki zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyki 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.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS)

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, *acne inversa*) o nasileniu

umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hyrimoz, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Hyrimoz 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem dawki 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie dawką 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, można następnie zmniejszyć dawkowanie do 40 mg co drugi tydzień.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB04

Hyrimoz jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

3.1.6 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci

z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 6 poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 13. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Hyrimoz do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
Niezbyt często	Chłoniak, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak
Rzadko	Białaczka
Nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy, rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
Często	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
Niezbyt często	Sarkoidoza, zapalenie naczyń
Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Bóle głowy

Częstość występowania	Działania niepożądane
Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
Niezbyt często	Udar mózgu, drżenia mięśniowe, neuropatia
Rzadko	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)
Zaburzenia oka	
Często	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
Niezbyt często	Podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia
Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyńniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
Niezbyt często	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Astma, duszność, kaszel
Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy
Rzadko	Zwłóknienie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności i wymioty
Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
Rzadko	Perforacja jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
Rzadko	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Nieznana	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)

Częstość występowania	Działania niepożądane
Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy kropkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd
Niezbyt często	Poty nocne, blizna
Rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń skóry, liszajowate zmiany skórne
Nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
Niezbyt często	Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
Rzadko	Zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz
Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
Często	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka
Niezbyt często	Zapalenie
Badania diagnostyczne	
Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Zaburzenia gojenia

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Hyrimoz powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta”.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hyrimoz, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. [Obwieszczenie MZ], adalimumab (w tym również produkt leczniczy Hyrimoz), refundowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- B.32 - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50);
- B.33 - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym;
- B.35 - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS);
- B.36 - leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- B.47 - leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Aktualne ceny produktu Hyrimoz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Ceny Hyrimoz®.

Kategoria	Hyrimoz
Urzędowa cena zbytu UCZ (PLN)	1944,00
Cena hurtowa brutto CHB (PLN)	2041,20
Wysokość limitu finansowania (PLN)	1601,32
Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	<1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.
Odpłatność (%)	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	0

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla adalimumabu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla adalimumabu (Hyrimoz)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Hyrimoz w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Zidentyfikowano natomiast oceny dotyczące innych preparatów adalimumabu, a więc zawierających tę samą substancję czynną. W tabeli poniżej zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące adalimumabu stosowanego w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Należy podkreślić, że adalimumab jest obecnie refundowany w leczeniu łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego B.47.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa
Zlecenie nr 099/2015 (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2015 z dnia 05.10.2015 r.; Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2015 z dnia 07.10.2015 r.)		
Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)	Negatywne. Wskazywana szeroka populacja pacjentów objętych programem wydaje się niedoszacowana, co uniemożliwia prawidłową ocenę skutków finansowych. Rada zwraca uwagę, że chorzy w grupie 10 <PASI ≤ 18 mają dostęp do terapii infliksimabem.	Negatywna. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe stwierdza, że przedstawione dowody naukowe nie stanowią uzasadnienia dla rekomendowania objęcia adalimumabu finansowaniem ze środków publicznych. Należy mieć jednak na uwadze, że 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. Wobec niepewności oszacowań (m. in. ze względu na inne założenia do wyliczenia ceny komparatorów) przedstawione oszczędności wynikające ze zmiany terapii w analizie ekonomicznej traktuje się z ostrożnością. Odnosząc się natomiast do konsekwencji finansowych, biorąc pod uwagę opinie ekspertów, wskazać należy, że populacja pacjentów spełniająca kryteria sprecyzowane we wniosku jest niedoszacowana. W konsekwencji, analiza wpływu na budżet może przedstawiać niższy niż realny wydatek z budżetu publicznego. W związku z niedoszacowaniem populacji (rozszerzenie kryteriów włączenia do programu) uwzględnionej we wniosku, włączenie adalimumabu do obecnego programu przy niezmiennych warunkach finansowych może przyczynić się do utrudnienia dostępu do wnioskowanej terapii pacjentom z ciężką postacią łuszczycy. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że pacjenci spełniający kryteria 10 <PASI ≤ 18 mają dostęp do terapii za pomocą infliksymabu.
Zlecenie nr 105/2012 (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28.01.2013 r.; Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2013 z dnia 28.01.2013 r.)		
Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)	Negatywne. Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Humira będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.	Pozytywna. 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 leku Humira (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)". Uzasadnienie rekomendacji

Wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa
	<p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Humira (adalimumab) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>	<p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin; adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.</p>

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla adalimumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 30.10.2020):

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla adalimumabu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Opinia	Treść i uzasadnienie
NICE 2008	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą	Pozytywna	<p>Adalimumab jest zalecany jako opcja leczenia dla dorosłych z łuszczycą plackowatą, u których rozważa się leczenie czynnikiem martwicy nowotworu (TNF) i gdy spełnione są oba poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość PASI 10 lub więcej, a wskaźnik DLQI powyżej 10; - łuszczycza nie reaguje na standardowe terapie ogólnoustrojowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA (psoralen i promieniowanie ultrafioletowe o długich falach); lub - osoba nie toleruje lub ma przeciwwskazanie do stosowania tych metod leczenia. <p>Należy odstawić adalimumab u osób, u których łuszczycza nie ustępowała w ciągu 16 tygodni. Odpowiednią odpowiedź definiuje się jako: 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI50) i pięciopunktowe zmniejszenie DLQI od rozpoczęcia leczenia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Opinia	Treść i uzasadnienie
SMC 2008	Umiarkowana do ciężkiej przewlekła łuszczycy plackowata u dorosłych pacjentów	Pozytywna warunkowa	Adalimumab 40 mg roztwór do wstrzykiwań (Humira) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na inną terapię ogólnoustrojową, w tym cyklosporynę, metotreksat lub PUVA, lub którzy mają przeciwwskazania lub nietolerują ich. Jego stosowanie powinno być ograniczone do pacjentów z ciężką chorobą, zdefiniowaną przez całkowity wskaźnik nasilenia łuszczycy (PASI) ≥ 10 i Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10 . Adalimumab poprawia zarówno objawy przedmiotowe i podmiotowe łuszczycy, jak i jakość życia w porównaniu z placebo i aktywnym niebiologicznym lekiem porównawczym. Producent przedstawił wystarczająco solidne uzasadnienie ekonomiczne, aby uzyskać akceptację SMC dla pacjentów z ciężką chorobą, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 od wartości początkowej po 16 tygodniach. Kontynuacja leczenia powyżej 16 tygodni powinna być dokładnie rozważona u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tym okresie.
SMC 2016	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.	Negatywna	SMC wcześniej przyjął adalimumab do ograniczonego stosowania w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na inną terapię ogólnoustrojową, w tym cyklosporynę, metotreksat lub PUVA, lub którzy mają przeciwwskazania lub nie tolerują takiej terapii. Ogranicza się do pacjentów z ciężką postacią choroby zdefiniowaną na podstawie całkowitego wskaźnika nasilenia łuszczycy wynoszącego ≥ 10 i dermatologicznego wskaźnika jakości życia wynoszącego > 10 . (SMC 468/08). Ta rada pozostaje aktualna. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przesłał do SMC informacji dotyczących tego produktu w tych warunkach. W rezultacie nie możemy polecać jego stosowania w NHS Scotland.
ZN 2008	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów	Pozytywna	CVZ zaleca rozszerzenie dalszych warunków leczenia adalimumabem o wskazania umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej.
CADTH 2008	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów	Pozytywna	Adalimumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. U pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o umiarkowanym nasileniu adalimumab należy zastosować po wykazaniu, że fototerapia jest nieskuteczna lub niewłaściwa. Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) zaleca umieszczenie adalimumabu na liście pacjentów z ciężką, wyniszczającą łuszczycą, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: 1. Zajęcie powierzchni ciała (BSA) $> 10\%$ i/lub znaczne zajęcie twarzy, dłoni, stopy lub okolice genitaliów; Brak odpowiedzi, przeciwwskazania lub nietolerancja metotreksatu i cyklosporyny; Brak odpowiedzi na fototerapię, nietolerancja lub brak dostępu do fototerapii.

4 Technologie opcjonalne

Rozdział prezentuje komparatory dla adalimumabu stosowanego w [REDAKTOWANE] umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczy plackowatej wśród pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich wyboru.

4.1 Wybór technologii opcjonalnych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

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

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

W Polsce pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczy plackowatej leczeni są w ramach programu lekowego B.47. *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* za pomocą infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu (umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy), iksekizumabu, sekukinumabu, guselkumabu, risankizumabu oraz ustekinumabu (wyłącznie ciężka postać łuszczycy). Do programu lekowego są jednak kwalifikowani pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy lub PUVA).

Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo są kandydatami do leczenia systemowego, które obejmuje terapię za pomocą metotreksatu, cyklosporyny lub acytretyny refundowanych w ramach refundacji aptecznej.



Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Metotreksat	
Cyklosporyna	
Acytretyna	

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. [Obwieszczenie MZ], w ramach systemowego leczenia łuszczycy plackowatej stosowane są następujące leki:

- metotreksat;
- cyklosporyna;
- acytretyna.

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Metotreksat, cyklosporyna i acytretyna są refundowane w ramach refundacji aptecznej (katalog A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) i objęte odpłatnością ryczałtową.

W Tab. 20 zestawiono sposób i poziom finansowania wszystkich trzech substancji stosowanych w ramach leczenia systemowego. Kolorem jasnoszarym oznaczono podstawy limitu dla każdej z substancji. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 20. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metotreksat									
Metotab, tabl., 7.5 mg	100 tabl.	05909991064266	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	46,98	49,33	58,76	57,64	ryczałt	33,12
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,41	38,43	ryczałt	24,31
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,41	38,43	bezpłatny do limitu	2,98
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,78	19,21	ryczałt	13,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,78	19,21	bezpłatny do limitu	2,57
Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	05909991064228	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	15,66	16,44	21,23	19,21	ryczałt	12,69
Metotab 10 mg, tabl., 10 mg	100 tabl.	05909991064303	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	62,64	65,77	76,85	76,85	ryczałt	42,67
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	05909990730346	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,26	67,47	78,55	76,85	ryczałt	44,37
Trexan, tabl., 2.5 mg (but.)	100 szt. (but.)	05909990111619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	17,00	21,79	19,21	ryczałt	13,25
Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991303617	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	62,64	65,77	76,85	76,85	ryczałt	42,67
Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt. (w pojemniku)	05909991303563	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	15,64	16,42	21,21	19,21	ryczałt	12,67
Cyklosporyna									
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,08	249,98	268,46	268,12	ryczałt	3,54
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,14	250,05	268,53	268,12	ryczałt	3,61
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,17	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	250,01	262,51	280,98	268,12	ryczałt	16,06
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	62,45	65,57	76,05	67,03	ryczałt	12,22
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	124,68	130,91	145,39	134,06	ryczałt	14,53
acytretyna									
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	05909990907755	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	138,24	145,15	160,91	160,91	ryczałt	3,20
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	05909990907731	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	43,20	45,36	54,21	49,12	ryczałt	8,29
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	05909990907786	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	345,60	362,88	384,45	384,45	ryczałt	7,62
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	05909990907762	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	103,68	108,86	122,80	122,80	ryczałt	3,20
Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	05909990697021	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	139,32	146,29	162,05	162,05	ryczałt	3,20
Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	05909990854462	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	43,20	45,36	54,21	49,12	ryczałt	8,29
Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	05909990696925	53.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	348,30	365,72	387,29	387,29	ryczałt	7,62

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów - metotreksat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metotreksatu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu stanowiącego podstawę limitu. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę metotreksatu, będącego komparatorem w analizie [ChPL Metotab 10 mg].

Tab. 21. Charakterystyka komparatora – metotreksat.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Metotab, tabl. - 7.5 mg 100 tabl. - 05909991064266 Methotrexat-Ebewe - tabl., 10 mg 50 szt. - 05909990453924 Methotrexat-Ebewe - tabl., 10 mg 50 szt. - 05909990453924 Methotrexat-Ebewe - tabl., 5 mg 50 szt. - 05909990453825 Methotrexat-Ebewe - tabl., 5 mg 50 szt. - 05909990453825 Metotab - tabl., 2.5 mg 100 tabl. - 05909991064228 Metotab - 10 mg tabl., 10 mg 100 tabl. - 05909991064303 Trexan - tabl., 10 mg 100 szt. (1 poj. po 100 szt.) - 05909990730346 Trexan - tabl., 2.5 mg 100 szt. (but.) - 05909990111619 Trexan Neo - tabl., 10 mg 100 szt. - 05909991303617 Trexan Neo - tabl., 2.5 mg 100 szt. (w pojemniku) - 05909991303563
Kod ATC	L04AX03
Substancja czynna	Metotreksat
Wskazanie	Ciężka, aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów; Ciężka i uogólniona łuszczyca pospolita, szczególnie plackowata, u pacjentów dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie.
Dawkowanie	7,5 mg 1 x na tydzień
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do grupy leków cytotoksycznych określanymi jako antymetabolity. Działa on poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej, hamując tym samym syntezę DNA. Nie wyjaśniono dotychczas, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczykowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego związana jest z działaniem przeciwzapalnym czy immunosupresyjnym i w jakim stopniu zwiększenie przez metotreksat stężenia adenozyiny w przestrzeni zewnątrzkomórkowej w miejscach objętych procesem zapalnym wpływa na efekt terapeutyczny.

Źródło: ChPL Metotab 10 mg

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Metotab jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- Ciężkiej, aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów;

- Ciężkiej i uogólnionej łuszczycy pospolitej, szczególnie plackowatej, u pacjentów dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka początkowa to 7,5 mg metotreksatu, podawana doustnie raz w tygodniu. Jeśli pacjent odczuwa nudności, zaplanowaną dawkę tygodniową można podzielić na trzy części w ciągu 24 godzin. Dawkę należy stopniowo zwiększać aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, na ogół jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg metotreksatu na tydzień. Odpowiedzi na leczenie można oczekiwać zazwyczaj po upływie 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu klinicznego, dawkę należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najmniejszej, skutecznej dawki podtrzymującej.

4.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03.

Przeciwreumatyczny produkt leczniczy przeznaczony do leczenia przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych i postaci wielostawowych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do grupy leków cytotoksycznych określanych jako antymetabolity. Działa on poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej, hamując tym samym syntezę DNA. Nie wyjaśniono dotychczas, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego związana jest z działaniem przeciwzapalnym czy immunosupresyjnym i w jakim stopniu zwiększenie przez metotreksat stężenia adenozyliny w przestrzeni zewnątrzkomórkowej w miejscach objętych procesem zapalnym wpływa na efekt terapeutyczny.

4.3.4 Przeciwwskazania

Produkt Metotab jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby,
- nadużywania alkoholu,
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30ml/min,
- występujących wcześniej dyskrazji krwi, takie jak hipoplazja szpiku, leukopenia, małopłytkowość lub znacząca niedokrwistość,
- ciężkich, ostrych lub przewlekłych zakażeń, takich jak gruźlica i zakażenie HIV lub innych zespołów niedoboru odporności,
- owrzodzeń jamy ustnej i rozpoznanej, czynnej choroby wrzodowej przewodu pokarmowego,
- ciąży i karmieniapiersią,
- jednoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami.

4.3.5 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Działanie toksyczne metotreksatu dotyczy głównie układu krwiotwórczego. Notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Metody leczenia w przypadku przedawkowania

Swoistą odtrutką jest folinian wapnia, który neutralizuje toksyczne działania niepożądane metotreksatu. W razie nieumyślnego przedawkowania, w ciągu godziny należy podać domięśniowo lub dożylnie dawkę folinianu wapnia równą lub większą od podanej dawki metotreksatu; leczenie takie należy kontynuować tak długo, aż stężenia metotreksatu w surowicy będą mniejsze niż 10-7mol/l. W razie znacznego przedawkowania może zachodzić konieczność nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Nie wykazano zwiększonego wydalania metotreksatu pod wpływem hemodializy lub dializy otrzewnowej. Opisano skuteczne usuwanie metotreksatu z organizmu za pomocą doraźnej, przerywanej hemodializy z zastosowaniem wysokoprzepływowego dializatora.

4.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najpoważniejszych działań niepożądanych metotreksatu należą: supresja szpiku kostnego, toksyczność płucna, wątrobowa, nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona. Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych metotreksatu należą zaburzenia żołądka i jelit, np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, zmniejszenie łaknienia i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, np. podwyższona aktywność ALT, AST, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione są poniżej zgodnie z częstością występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 22. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Metotab 10 mg do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie gardła.
Rzadko	Zakażenie (w tym reaktywacja utajonego zakażenia przewlekłego), posocznica, zapalenie spojówek.
Nowotwory łagodne, złośliwe, i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Bardzo rzadko	Chłoniaki.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.
Niezbyt często	Pancytopenia.
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, znaczne zahamowania czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).
Nieznana	Eozynofilia.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Depresja, splątanie.
Rzadko	Wahania nastroju.
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Bóle głowy, zmęczenie, senność.
Niezbyt często	Zawroty głowy, zaburzenia poznawcze.
Bardzo rzadko	Ból, osłabienie mięśni lub parestezje kończyn, zmiany odczuwania smaku (smak metaliczny), drgawki, objawy oponowe, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie.
Nieznana	Encefalopatia/leukoencefalopatia.
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia.
Bardzo rzadko	Upośledzenie wzroku, retinopatia.
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca.
Zaburzenia naczyniowe	
Rzadko	Hipotonia, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Zapalenie płuc, zapalenie śródmiąższowe pęcherzyków płucnych lub płuc, często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na potencjalnie ciężkie uszkodzenie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc) to: suchy kaszel bez odkrztuszania wydzieliny, duszność i gorączka.
Rzadko	Włóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> , duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy.
Nieznana	Krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej, niestrawność, nudności, utrata łaknienia, ból brzucha.
Często	Owrzodzenia jamy ustnej, biegunka.
Niezbyt często	owrzodzenia i krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki.
Rzadko	Zaburzenia wchłaniania, zapalenie dziąseł.
Bardzo rzadko	Krwawe wymioty, obfite krwawienia, toksyczne rozszerzenie okrężnicy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby(zwiększona aktywność ALT, AST, fosfatazy zasadowej i bilirubiny).
Niezbyt często	Marskość wątroby, zanik wątroby, włóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy.
Rzadko	Ostre zapalenie wątroby.
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, rumień, świąd.
Niezbyt często	Fotouczulenie, wypadanie włosów, powiększenie guzków reumatycznych, owrzodzenie skóry, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.
Rzadko	Przebarwienia skóry, wybroczyny, trądzik, podskórne wylewy krwi, alergiczne zapalenie naczyń.
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka (zespół Lyella), przebarwienia paznokci, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazje.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.
Rzadko	Złamania przeciążeniowe.
Nieznana	Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia mikcji.
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe.
Nieznana	Białkomocz.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Ujawnienie się cukrzycy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Rzadko	Gorączka, pogorszenie gojenia się ran.
Nieznana	Oslabienie.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zapalenie i owrzodzenie pochwy.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo rzadko	Utrata popędu płciowego, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia oogenezy, zaburzenia spermatogenezy, niepłodność, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

4.3.7 Kompetencje personelu

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania. Produkt leczniczy Metotab powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających wiedzę o różnych właściwościach tego produktu leczniczego i jego mechanizmie działania. O całkowitym czasie trwania leczenia decyduje lekarz. Można rozważyć suplementację kwasu foliowego zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

4.4 Charakterystyka wybranych komparatorów - cyklosporyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklosporyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu stanowiącego podstawę limitu. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę infliksymabu, będącego komparatorem w analizie [ChPL Equioral].

Tab. 23. Charakterystyka komparatora – cyklosporyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cyclaid - kaps. miękkie, 100 mg 50 szt. - 05909990787463 Cyclaid - kaps. miękkie, 25 mg 50 szt. - 05909990787289 Cyclaid - kaps. miękkie, 50 mg 50 szt. - 05909990787357 Equoral - kaps. elastyczne, 100 mg 50 szt. (5 blist. po 10 kaps.) - 05909990946624 Equoral - kaps. elastyczne, 25 mg 50 szt. (5 blist. po 10 szt.) - 05909990946426 Equoral - kaps. elastyczne, 50 mg 50 szt. (5 blist. po 10 kaps.) - 05909990946525 Sandimmun Neoral - kaps. miękkie, 10 mg 60 szt. - 05909990406111 Sandimmun Neoral - kaps. miękkie, 100 mg 50 szt. - 05909990336814 Sandimmun Neoral - kaps. miękkie, 25 mg 50 szt. - 05909990336616 Sandimmun Neoral - kaps. miękkie, 50 mg 50 szt. - 05909990336715
Kod ATC	L04AD01
Substancja czynna	Cyklosporyna
Wskazanie	Przeszczepianie narządów mięsnych Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta Zespół nerczycowy Reumatoidalne zapalenie stawów Łuszczyca Atopowe zapalenie skóry
Dawkowanie	W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc

Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T. Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. Hepatitis C Virus) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Źródło: ChPL Equioral

4.4.1 Zarejestrowane wskazania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsaszowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsaszowych. Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Wskazania pozatransplantacyjne

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Łuszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

4.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki. Dobbowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Equoral w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych: Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Equoral może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Equoral o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Equoral. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi. Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem

leczenia, a w trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożylniej będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny. Całkowita dawka dobową nie może nigdy nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym. W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę leku. U pacjentów, u których po upływie określonego czasu (szczegółowe informacje, patrz niżej) nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

Luszczyca

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna nie jest uważana za bezpieczną. Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego. W leczeniu podtrzymującym dawkę należy ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

4.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny Kod ATC: L04AD01.

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepu skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności

komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T. Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. *Hepatitis C Virus*) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

4.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca). Leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren, których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń.

4.4.5 Przedawkowanie

Wartość LD50 dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg u myszy, 1480 mg/kg u szczurów i >1000 mg/kg u królików. Wartość LD50 dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów oraz 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie związane z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny wynoszące do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane ze stosunkowo niewielkimi skutkami klinicznymi, takimi jak wymioty, senność, bóle głowy, tachykardia oraz, u kilkorga pacjentów z umiarkowanie ciężkim, odwracalnym zaburzeniem czynności nerek. Ciężkie objawy zatrucia odnotowano po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego.

4.4.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty. Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań. Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomo anafilaktyczne.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wielogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Pacjenci poddani leczeniu immunosupresyjnemu, w tym leczeniu cyklosporyną i innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków lub chorób limfoproliferacyjnych jak również innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania terapii. Niektóre nowotwory mogą zakończyć się zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożadanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Equioral do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia

Częstość występowania	Działania niepożądane
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyeczna niedokrwistość hemolityczna
Nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Drgawki, parestezje
Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład i ataksja mózdkowa
Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
Nieznana	Migrena
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
Nieznana	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

4.4.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

4.5 Charakterystyka wybranych komparatorów - acytretyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące acytretyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu, który stanowi podstawę limitu. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę infliksymabu, będącego komparatorem w analizie [ChPL Acitren].

Tab. 25. Charakterystyka komparatora – acytretyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Acitren - kaps. twarde, 10 mg 100 szt. - 05909990907755 Acitren - kaps. twarde, 10 mg 30 szt. - 05909990907731 Acitren - kaps. twarde, 25 mg 100 szt. - 05909990907786 Acitren - kaps. twarde, 25 mg 30 szt. - 05909990907762 Neotigason - kaps., 10 mg 100 szt. - 05909990697021 Neotigason - kaps., 10 mg 30 szt. - 05909990854462 Neotigason - kaps., 25 mg 100 szt. - 05909990696925
Kod ATC	D05BB02
Substancja czynna	Acytretyna
Wskazanie	Rozległe i ciężkie, oporne na leczenie postacie łuszczyca; łuszczyca krostkowa dłoni i stóp; ciężka, wrodzona rybia łuska i rybołuskowate zapalenie skóry; liszaj płaski skóry i błon śluzowych; inne ciężkie, oporne na leczenie postacie zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i (lub) nadmiernym rogowaceniem.
Dawkowanie	Zaleca się dawkę początkową 25 lub 30 mg acytretyny (tj. 1 kapsułka po 25 mg lub 3 kapsułki po 10 mg) przez 2 do 4 tygodni. Po tej fazie początkowej leczenia konieczne może być zwiększenie dawki do maksymalnie 75 mg acytretyny na dobę (tj. 3 kapsułki po 25 mg).
Droga podania	Doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Retinol (witamina A) stanowi niezbędny czynnik wzrostowy, wpływający przede wszystkim na wzrost i różnicowanie komórek nabłonka. Jego mechanizm działania nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Zarówno retinol, jak i kwas retinowy mogą odwracać zmiany skórne typu hiperkeratozy i nowotworzenia. Efekty te występują na ogół wyłącznie przy dawkach związanych ze znaczną toksycznością miejscową lub układową. Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Acitren, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retinowego i głównym metabolitem etretynatu, od lat z powodzeniem stosowanym w leczeniu łuszczycy i innych zaburzeń rogowacenia skóry. Badania kliniczne potwierdziły, że w przypadku łuszczycy i dyskeratozy acytretyna prowadzi do normalizacji rozmnażania komórek nabłonkowych oraz procesów ich różnicowania i rogowacenia, w dawkach, przy których działania niepożądane są na ogół tolerowane. Działanie produktu leczniczego Acitren jest wyłącznie objawowe: mechanizm działania jest w dużym stopniu niewyjaśniony. W przypadku zaburzeń rogowacenia skóry dostępne jest doświadczenie do 2 lat stosowania.
----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Źródło: ChPL Acitren

4.5.1 Zarejestrowane wskazania

- Rozległe i ciężkie, oporne na leczenie postacie łuszczycy;
- łuszczycy krostkowa dłoni i stóp;
- ciężka, wrodzona rybia łuska i rybołuskowate zapalenie skóry;
- liszaj płaski skóry i błon śluzowych;
- inne ciężkie, oporne na leczenie postacie zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i (lub) nadmiernym rogowaceniem.

4.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie zależy od objawów klinicznych oraz tolerancji pacjenta na produkt. Dawka powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez lekarza prowadzącego. Poniższe informacje są jedynie orientacyjne.

Produkt leczniczy dostępny jest w dwóch mocach:

- Acitren, 10 mg, kapsułki
- Acitren, 25 mg, kapsułki.

Dorośli

Zaleca się dawkę początkową 25 lub 30 mg acytretyny (tj. 1 kapsułka po 25 mg lub 3 kapsułki po 10 mg) przez 2 do 4 tygodni. Po tej fazie początkowej leczenia konieczne może być zwiększenie dawki do maksymalnie 75 mg acytretyny na dobę (tj. 3 kapsułki po 25 mg). Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki. W przypadku pacjentów z chorobą Dariera dawka początkowa 10 mg może być wystarczająca. Dawkę należy zwiększać ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji izomorficznych.

Dawka podtrzymująca powinna być ustalana w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek. Na ogół dawka 30 mg na dobę przez kolejnych 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalną skuteczność leczenia w przypadku łuszczycy. W przypadku zaburzeń rogowacenia dawka podtrzymująca powinna być jak najmniejsza (nawet mniejsza niż 10 mg acytretyny na dobę). W żadnym wypadku nie wolno przekraczać 30 mg acytretyny na dobę.

Leczenie należy przerwać po uzyskaniu wystarczającej poprawy. Terapia długoterminowa nie jest zalecana w przypadku łuszczycy. Nawroty leczy się w taki sam sposób. Pacjenci z ciężką wrodzoną rybią łuską lub ciężką postacią choroby Dariera mogą wymagać leczenia trwającego ponad 3 miesiące. W takim przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, nieprzekraczającą 50 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka jest taka sama, jak w przypadku innych osób dorosłych.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania acytretyny w skojarzeniu z innymi formami terapii, niekiedy można zmniejszyć dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Leczenie innymi produktami leczniczymi, szczególnie keratolitycznymi, należy na ogół przerwać przed podaniem acytretyny. O ile istnieje takie wskazanie, można kontynuować stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub łagodnych maści zmiękczających. Stosowanie dodatkowych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, w tym środków do pielęgnacji skóry, podczas podawania acytretyny należy omówić z lekarzem.

Sposób podawania

Kapsułki twarde należy przyjmować w całości, raz na dobę, z posiłkiem lub popijając mlekiem. Należy bezwzględnie przestrzegać dawki acytretyny ustalonej przez lekarza

4.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe, retinoidy stosowane w leczeniu łuszczycy, kod ATC: D05BB02.

Retinol (witamina A) stanowi niezbędny czynnik wzrostowy, wpływający przede wszystkim na wzrost i różnicowanie komórek nabłonka. Jego mechanizm działania nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Zarówno retinol, jak i kwas retinowy mogą odwracać zmiany skórne typu hiperkeratozy i nowotworzenia. Efekty te występują na ogół wyłącznie przy dawkach związanych ze znaczną toksycznością miejscową lub układową. Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Acitren, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retinowego i głównym metabolitem etretynatu, od lat z powodzeniem stosowanym w leczeniu łuszczycy i innych zaburzeń rogowacenia skóry. Badania kliniczne potwierdziły, że w przypadku łuszczycy i dyskeratozy acytretyna prowadzi do normalizacji rozmnażania komórek nabłonkowych oraz procesów ich różnicowania i rogowacenia, w dawkach, przy których działania niepożądane są na ogół tolerowane. Działanie produktu leczniczego Acitren jest wyłącznie objawowe: mechanizm działania jest w dużym stopniu niewyjaśniony. W przypadku zaburzeń rogowacenia skóry dostępne jest doświadczenie do 2 lat stosowania.

4.5.4 Przeciwwskazania

Substancja czynna produktu leczniczego Acitren, acytretyna, wykazuje działanie teratogenne. W związku z tym stosowanie leku jest przeciwwskazane nie tylko w okresie ciąży, ale także u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Produktu leczniczego Acitren nie należy podawać kobietom karmiącym piersią. Acytretyna nie jest wskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (niewydolność wątroby i nerek), ciężką hiperlipidemią, u pacjentów przyjmujących jednocześnie witaminę A lub inne retinoidy albo podczas jednoczesnego leczenia metotreksatem. Ponieważ produkt leczniczy Acitren i tetracykliny mogą powodować zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie należy ich stosować jednocześnie. Produktu Acitren nie wolno podawać pacjentom ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną (acytretynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą albo na inne retinoidy.

4.5.5 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania są takie same, jak w przypadku ostrej hiperwitaminozy A (tj. bóle głowy, nudności i (lub) wymioty, senność, drażliwość i świąd). W przypadku ostrego przedawkowania należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu Acitren. Podejmowanie dalszych działań nie jest konieczne ze względu na niską ostrą toksyczność produktu.

4.5.6 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Acitren różnią się u poszczególnych pacjentów. Działania niepożądane w większości przypadków zależą od dawki leku i na ogół ustępują po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Na początku leczenia można zaobserwować przejściowe pogorszenie objawów łuszczycy. Działania niepożądane najczęściej dotyczą skóry i błon śluzowych. Zaleca się poinformowanie o tym pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Zgłaszane działania niepożądane podane są poniżej i sklasyfikowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja wg częstości jest następująca: Bardzo często ($\geq 1/10$) Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Acitren do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Może wystąpić zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (pseudotumor cerebri), któremu towarzyszy silny ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia. Objawy te ustępują po zaprzestaniu leczenia. W przypadku wystąpienia takich objawów należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek (10 do 40%), wysychanie spojówek, zaburzenia widzenia, np. niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia w nocy (patrz także punkty 4.4 i 4.7). Noszenie szkieł kontaktowych może stać się niemożliwe. Z tego powodu zaleca się noszenie okularów zamiast szkieł kontaktowych w trakcie leczenia.
Rzadko	Zapalenie lub owrzodzenie rogówki.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	Objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, niestrawność).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Zapalenie wątroby i żółtaczką.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	U ponad 80% pacjentów zaobserwowano: hiperwitaminozę A objawiającą się np. suchością i stanem zapalnym warg (w celu złagodzenia suchości skóry zaleca się stosowanie środków nawilżających lub zmiękczających od początku leczenia). U 40 -80% pacjentów występowały następujące działania niepożądane: suchość błon śluzowych nosa i jamy ustnej, łuszczenie się skóry, zwłaszcza na wewnętrznej stronie dłoni i podeszwach stóp, nieżyt nosa. U 10 -40% pacjentów występowały następujące działania niepożądane: krwawienia z nosa, łuszczenie się i ścięczenie oraz zwiększona wrażliwość skóry, rumień, świąd, uczucie pieczenia, uczucie lepkiej skóry, stan zapalny skóry, łysienie, osłabienie paznokci i zanokcica.
Często	U do 10% pacjentów występowały następujące działania niepożądane: zajady, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i dziąseł z zaburzeniami czucia, powstawanie pęcherzyków na skórze, przebarwienia skóry i zaburzenia pigmentacji włosów, zmiany w tempie wzrostu włosa i w strukturze włosa. Szczególną zależność od dawki zaobserwowano w przypadku: -suchości skóry i błon śluzowych, zwłaszcza warg i nosa, -zwiększonej wrażliwości skóry i błon śluzowych, -tysienia. Działania niepożądane dotyczące skóry i błon śluzowych pojawiają się dość szybko (w ciągu kilku dni) od rozpoczęcia leczenia, natomiast łysienia można się spodziewać dopiero po kilku tygodniach. Te działania niepożądane ustępują po zmianie dawki lub przerwaniu leczenia. Odrastanie włosów może trwać kilka miesięcy, ze względu na cykl wzrostu włosa.
Rzadko	Nadwrażliwość na światło, na skutek której może wystąpić oparzenie słoneczne po krótkiej ekspozycji na światło słoneczne. W takich przypadkach konieczne jest stosowanie odpowiedniej ochrony przed słońcem.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle mięśni, stawów i kości. Po długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.2) acytretyną mogą nastąpić zmiany w układzie kostnym (hiperostoza, ubytek masy kostnej, osteoporoza, przedwczesne kostnienie chrząstek nasadowych) i skostnienie tkanek miękkich (zwapnienie pozaszkieletowe).
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Nieznana	Zaobserwowano zwiększenie przypadków drożdżakowego zapalenia sromu i pochwy spowodowanego przez <i>Candida albicans</i> podczas leczenia produktem leczniczym Acitren.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Pragnienie i uczucie zimna (10 do 40%).
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy, uczucie gorąca, zaburzenia smaku, ból głowy.
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Oprócz możliwego zwiększenia parametrów czynności wątroby, zaobserwowano także podwyższenie stężenia lipidów we krwi w trakcie leczenia produktem leczniczym Acitren. Podczas badań klinicznych obserwowano następujące zmiany w następujących wskaźnikach laboratoryjnych: zwiększenie stężeń trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, aktywności AspAT, fosfokinazy kreatyniny, ALAT, -GT, fosfatazy alkalicznej, stężenia bilirubiny bezpośredniej, dehydrogenazy kwasu mlekowego i kwasu moczowego, obniżenie stężenia cholesterolu HDL. Czasami obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi oraz bilirubiny całkowitej.

4.5.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Acitren powinien być przepisywany przez lekarzy, najlepiej dermatologów, posiadających doświadczenie w stosowaniu retinoidów o działaniu ogólnoustrojowym i pełną wiedzę o ryzyku związanym z teratogennym działaniem acytretyny.

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane raportowane w badaniach.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

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

7 Podsumowanie

Celem analizy było określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej dla produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz®) stosowanego w [REDACTED] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. [REDACTED]

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[REDACTED] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego
Interwencja (I)	Adalimumab.
Komparator (C)	Klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna, • metotreksat, • acytretyna.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90 - redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej; • PASI 75 - redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej; • PGA - Odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) określającej nasilenie zmian łuszczycowych; • HRQoL (ang. <i>Health-related quality of life</i>) - jakość życia zależna od stanu zdrowia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną porównujące bezpośrednio adalimumab z wybranym komparatorem; • opracowania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną.


Mając na uwadze wybrane komparatory, analiza kliniczna powinna dowieść wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a co za tym idzie analiza ekonomiczna będzie miała charakter analizy efektywności kosztowej.

Spis tabel

Tab. 1. Ocena zaawansowania łuszczycy - BSA.	14
Tab. 2. Ocena zaawansowania łuszczycy - DLQI.	15
Tab. 3. Oszacowania liczebności populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy w Polsce.	18
.....	19
Tab. 5. Wskaźnik DALY dla pacjentów z łuszczycą.	20
Tab. 6. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną łuszczycą (L40) poniesione w latach 2016 - 2017 według rodzajów świadczeń.	21
Tab. 7. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej ubezpieczonych w ZUS w latach 2016 - 2017.	23
Tab. 8. Orzeczenia (pierwszorazowe i ponowne łącznie) ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego wydane w związku z niezdolnością do pracy spowodowaną łuszczycą (L40).	23
Tab. 9. Koszty pośrednie związane z łuszczycą (L40) w rozbiciu na poszczególne kategorie.	24
Tab. 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.	29
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	43
Tab. 12. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	44
Tab. 13. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Hyrimoz do obrotu.	49
Tab. 14. Ceny Hyrimoz®.	52
.....	56
.....	56
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów.	58
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla adalimumabu.	60
Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.	63
Tab. 20. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).	64
Tab. 21. Charakterystyka komparatora – metotreksat.	66
Tab. 22. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Metotab 10 mg do obrotu.	69
Tab. 23. Charakterystyka komparatora – cyklosporyna.	71
Tab. 24. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Equioral do obrotu.	76
Tab. 25. Charakterystyka komparatora – acytretyna.	78

Tab. 26. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Acitren do obrotu.	81
Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	86

Spis rysunków

Rys. 1. Ocena zaawansowania łuszczycy - PASI.	13
Rys. 2. Struktura wydatków poniesionych w latach 2016 - 2017 na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną łuszczycą (L40) według rodzajów świadczeń.....	22
	25
Rys. 4. Zużycie leków biologicznych w Europie.	40

Bibliografia

- AMA 2012** American Medical Association, AMA: Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 2012 Arch Dermatol. 201,148 (1): 95-102.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- AOTMiT Humira** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)” Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-OT-4351-25/2012.
- Armstrong 2019** Armstrong AW et al., The Comparative Efficacy for Novel Treatments of Moderate to Severe Plaque Psoriasis, 2019 AAD Annual Meeting, Washington, DC, March 1-5, 2019.
- Bachanek 2015** Bachanek O, Mitura J, Pawlikowski J. Dostępność i ograniczenia w stosowaniu leczenia biologicznego w Polsce, Med Og Nauk Zdr. 2015; 21(3): 266-271.
- BAD 2017** Smith CiD, Jabbar-Lopez Z, Yiu Z, Bale T, Burden A, Coates L, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen C, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera E, Stoddart J, Strudwicke C, Venning V, Warren R, Exton L, Mohd Mustapa M. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017, British Journal of Dermatology (2017) 177: 628-636.
- Baumgart 2019** Baumgart D, Misery L, Naeyaert S. Biological Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Can Biosimilars Reduce Access Inequities?, Front. Pharmacol., 28 March 2019.
- Berth-Jones 2006** Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician’s Global Assessment and Lattice System Physician’s Global Assessment. Br. J. Dermatol. 2006; 155: 707-713.
- Bhosole 2006** Bhosole MJ, Kulkarni A, Feldman SR et al. Quality of life in patients with psoriasis, Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4: 35.
- Bonifati 2007** Bonifati C, Berardesca E. Clinical outcome measures of psoriasis. Reumatismo 2007; 59 (suppl. 1): 64-67.
- Borzęcki 2018** Borzęcki A, Koncewicz A, Raszewska-Famielec M, Dudra-Jastrzębska M. Epidemiologia łuszczycy w Polsce w latach 2008-2015, Przegl Dermatol 2018, 105, 693-700.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A. W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?, Forum Derm 2016, 2, 1: 6-11.
- Bożek 2016** Bożek A, Reich A. How to reliably evaluate the severity of psoriasis? Forum Derm. 2016; 2: 1, 6-11.
- Bronsard 2010** Bronsard V, Paul C, Prey S et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010; 24 (suppl. 2): 17-22.
- Burmester 2013** Burmester G, Panaccione R, Gordon K. Adalimumab: long-term safety in 2 3 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn’s disease, Ann Rheum Dis. 2013 Apr; 72(4): 517-524.
- Burmester 2017** Burmester G, Panaccione R, Gordon K. Long-Term Safety of Adalimumab (HUMIRA) in Adult Patients from Global Clinical Trials across Multiple

- Indications: An Updated Analysis in 29,987 Patients Representing 56,951 Patient-Years, 2017 ACR/ARHP Annual Meeting.
- Cabrera 2015** Cabrera S, Chinniah N, Lock N, Cains GD, Woods J. Inter-observer reliability of the PASI in a clinical setting. *Australas. J. Dermatol.* 2015; 56: 100-102.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Chalmers 2015** Chalmers RJ. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol. Clin.* 2015; 33: 57-71.
- ChPL Hyrimoz** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- EMA biosimilars** European Medicines Agency, Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals, https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-euinformation-guide-healthcare-professionals_en.pdf, dostęp online: 2020.11.05.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Fenichel 2004** Fenichel RR. Which drugs should be available over the counter? The criteria are clear and include safety, timeliness, and opportunity cost., *BMJ.* 2004 Jul 24; 329(7459): 182-183.
- Finlay 1994** Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6
- Fredriksson 1979** Fredriksson T, Pettersson U. Oral treatment of pustulosis palmo-plantaris with a new retinoid, Ro 10-9359. *Dermatologica* 1979; 158: 60-64.
- GBD 2019** <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp online: 2020.11.05.
- Girolomoni 2012** Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):717-24.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71.
- INNOWO** Nojszewska E. (red.). Ocena całkowitych społeczno-ekonomicznych kosztów występowania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów z perspektywy gospodarki państwa. Warszawa, grudzień 2018.
- Kanikowska 2008** Kanikowska A, Michalak M, Pawlaczyk M. Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej, *Nowiny Lekarskie* 2008, 77, 3: 195-203.
- Kaszuba 2016** Kaszuba A, Uczniak S. Łuszczycyca, *Dermatologia geriatryczna* pod red. Kaszuby A, Szepietowskiego J, Adamskiego Z. Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202.

Langley 2004	Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2004; 51: 563-569.
Langner 1998	Langner A, Ambroziak M, Stąpór W. Łuszczyca - etiopatogeneza i leczenie. W: Langner A, Stąpór W (red.): Współczesne leczenie wybranych chorób skóry. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z oo. Warszawa 82 (1998).
Lee 2018	Lee EB, Wu KK, Lee MP et al. Psoriasis Risk Factors and Triggers, <i>Cutis</i> 2018, 102 (5S): 18-20.
Mahil 2019	Mahil SK et al. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis, Conference: 99th Annual meeting of the British Association of Dermatologists, July 2019.
Mapa Potrzeb Zdrowotnych MZ	Dostęp online: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3304 ; dostęp: 2020.12.11.
Martinez-Garcia 2014	Martínez-García E, Arias-Santiago S, Valenzuela-Salas I et al., Quality of life in persons living with psoriasis patients, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2014, 71 (2): 302-307.
Miękoś-Zydek 2006	Miękoś-Zydek B, Ryglewska-Cho A, Lassota-Falczewska M et al., Jakość życia pacjentów z łuszczycą, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2006, XXIII, 6: 273-277.
Neneman 2009	Neneman A, Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2009;3(6):447-453.
NICE 2017	Psoriasis: assessment and management (CG153), http://nice.org.uk/guidance/cg153/ , dostęp online: 2020.11.05.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
Pariser 2007	Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, Van Voorhees AS, Young M, Rittenberg S, Lebwohl MG, Horn EJ; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. <i>Arch Dermatol.</i> 2007 Feb;143(2):239-42.
Paul 2010	Paul C, Gourraud PA, Bronsard V et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. <i>J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.</i> 2010; 24 (supl. 2): 2-9.
Puzenat 2010	Puzenat E, Bronsard V, Prey S. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. <i>J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.</i> 2010; 24 (supl. 2): 10-16.
Ramsay 1991	Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. <i>Br. J. Dermatol.</i> 1991; 124: 565-570.
Reich 2018/ rekomendacje ekspertów PTD 2018	Reich A, Szepietowski J, Adamski Z, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.</i> 2018;105(3):329-357.
Robinson 2012	Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2012; 66: 369-375.
Rocznik Statystyczny 2020	Dostęp online: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html ; dostęp: 2020.12.11.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Scala 2020** Scala E, Megna M, Amerio P, Argenziano G, Babino G, Bardazzi F, Bianchi L, Caldarola G, Campanati A, Cannavò SP, Chiricozzi A, Conti A, Damiani G, Dapavo P, De Simone C, Esposito M, Fabbrocini G, Fargnoli MC, Ferrara F, Fidanza R, Gualdi G, Guarneri C, Hansel K, Malagoli P, Malara G, Micali G, Mugheddu C, Musumeci ML, Odorici G, Offidani A, Pescitelli L, Prignano F, Raimondo A, Ribero S, Rongioletti F, Stingeni L, Trifirò C, Zanframundo S, Balato A. Patients' demographic and socioeconomic characteristics influence the therapeutic decision-making process in psoriasis. *PLoS One*. 2020 Aug 12;15(8):e0237267. doi: 10.1371/journal.pone.0237267. PMID: 32785291; PMCID: PMC7423114.
- Schupp 2012** Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003-2011, *Plose One*, December 28, 2012.
- Spuls 2010** Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 933-943.
- Stajszczyk 2018** Stajszczyk M, Obarska I, Brzosko M, et al. Leki biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce – jak zwiększyć dostęp pacjentów do terapii, *Forum Reumatol.* 2018, tom 4, nr 2: 118-125.
- Statystyki JGP** <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/>, dostęp online: 2020.11.05.
- Szepietowski 2014/ rekomendacje ekspertów PTD 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2014;101(6):455-472.
- Thomas 2007** Thomas CL, Finlay AY. The “handprint” approximates to 1% of the total body surface area whereas the “palm minus the fingers” does not. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 1080-1081.
- Tłustołowicz 2020** Tłustołowicz M, Wierzbą W, Marczak M, Tłustołowicz W, Śliwczyński A, Raciborski F, Kwiatkowska B, Brzozowska M, Jacyna A, Kisiel B. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. *Rheumatol Int.* 2020 Oct 28. doi: 10.1007/s00296-020-04734-x. Epub ahead of print. PMID: 33113001.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Warren 2015** Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015 Nov;135(11):2632-2640.
- WHO 2016** Global report on PSORIASIS. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156518 9 (NLM classification: WR 205). World Health Organization 2016
- WHO self-administration** WHO Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1462e/6.html#Jh1462e.6.1>,
dostęp online: 2020.11.05.

Wilson 2009

Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM.
Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with
psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb 15.
61(2):233-9.