



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 12.04.2021

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Oszacowanie liczebności populacji; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Opis niezaspokojonej potrzeby chorych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę.....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	18
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	25
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	49
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	50
4. Interwencja – upadacytytib.....	52
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytytibu	54

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	54
1.1.1. 5.3 Rekomendacje AOTMiT	55
5.1. Charakterystyka komparatorów.....	68
6. Efekty zdrowotne.....	74
7. Rodzaj i jakość dowodów	76
8. Kierunki analiz	77
8.1. Analiza kliniczna.....	77
8.2. Analiza ekonomiczna	82
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	82
9. Załączniki	84
9.1. Projekt Programu lekowego	84
9.2. Skale i kwestionariusze stosowane w celu oceny chorych na ŁZS	92
9.2.1. Kryteria ACR	92
9.2.2. Kryteria PsARC	92
9.2.3. Kwestionariusz DLQI.....	93
9.2.4. Kwestionariusz FACIT-F	93
9.2.5. Kwestionariusz HAQ	94
9.2.6. Kwestionariusz SF-36	94
9.2.7. Skala PASI.....	95
9.2.8. Skala VAS.....	96
9.2.9. Wskaźnik BSA.....	96

9.2.10. Wskaźnik DAS	97
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98
10. Spis tabel	99
11. Bibliografia.....	100

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ACR NPF	ang. <i>American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>The Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Oceny Spondyloartropatii
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik określający aktywność ZZSK
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CASPAR	ang. <i>Classification criteria for psoriatic arthritis</i> – kryteria klasyfikacji ŁZS
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy
DAS-28	ang. <i>28-joint Disease Activity Score</i> – wskaźnik oceny aktywności choroby (ocena 28 stawów)
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena dot. oceny zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab

Skrót	Rozwinięcie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> , lipoproteina wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IL	interleukina
ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne LMPCh
LDL	ang. <i>low - density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OCEBM	ang. <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> – zalecenia oksfordzkiej grypy roboczej
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – skala oceny stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLT	płytki krwi
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RTG	badanie rentgenowskie

Skrót	Rozwinięcie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SF-36	ang. 36-Item <i>Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
SIR	ang. <i>Italian Society of Rheumatology</i> – włoskie towarzystwo reumatologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondyloarthropathies</i> - spondyloartropatie
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne
TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu (postać alfa)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
UPA	upadacytytib
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

POPULACJA	<p>Upadacytynib jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest ograniczona względem wskazania z <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego</i> zawierającymi zapisami <i>Programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR; b) z aktywną i ciężką postacią choroby; c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. <p>Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>). W przebiegu choroby występują również skórne zmiany łuszczycowe które mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają one różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich) i przyjmują postać grudkową, uogólnioną bądź krostkową. W przebiegu ŁZS można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie zmęczenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej.</p>
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA	<p>Obecnie w ramach <i>Programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)”</i> finansowanych jest osiem technologii: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz tofacytynib. Większość obecnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia może powodować występowanie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności. Nieskuteczna terapia u chorych na ŁZS wpływa także na wzrost kosztów pośrednich – kosztów zwolnień, wycofania z rynku pracy oraz wzrost kosztów społecznych ponoszonych przez rodziny chorych. U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego <i>Programu lekowego</i> istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.</p>
INTERWENCJA	<p>Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Rinvoq™. Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinazy Janus. Kinazy janusowe są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie.</p>

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)</i>. Zatem jako komparatory dla leku Rinvoq™ w populacji chorych na ŁZS należy wskazać: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz tofacytytib.</p> <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach Analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytytib) stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); • remisja choroby; • nawrót choroby; • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); • ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>); • ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); • nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); • nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); • profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu aktywnej i ciężkiej postaci łuszczycowego zapalenia stawów jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021]* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany:

- w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia;
- w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia;
- w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca [ChPL Rinvoq™].

Produkt leczniczy Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami Programu lekowego. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

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

Szczegółowy opis projektu *Programu lekowego* przedstawiono w rozdziale 9.1.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba zapalna stawów zaliczana do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [Tlustochowicz 2016]. Spondyloartropatie (SpA) seronegatywne to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych, charakteryzująca się podobieństwem uwarunkowań genetycznych oraz wspólnymi objawami klinicznymi, do których oprócz ŁZS zalicza się m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). W patogenezie SpA znaczącą rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne (głównie występowanie antygeny HLA-B27¹) jak i środowiskowe (palenie tytoniu, przebyte i istniejące infekcje), a także zaburzenia immunologiczne [PTR 2007, Stanisławska-Biernat 2012, Sobczyk 2018].

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

W ŁZS atakowane są głównie dystalne stawy międzypaliczkowe, tj. stawy palców dłoni i stóp. Charakterystyczne jest również asymetryczne zajęcie małych i dużych stawów, w tym stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa. Zajęcie stawów może być poprzedzone występowaniem łuszczycy paznokci lub skóry. W przebiegu ŁZS mogą występować zaostrzenia i remisje zarówno objawów skórnych, jak i stawowych. Remisja choroby jest częstsza, szybsza i pełniejsza w porównaniu do chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), jednak choroba może przejść w postać przewlekłą i doprowadzić do niepełnosprawności [MSD 1995].

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

- L40.5 – łuszczycyca stawowa;
- M07.1 – okaleczające zapalenie stawów (L40.5+);

¹ ludzki antygen leukocytarny B27

- M07.2 – łuszczycowa spondyloartropatia (L40.5+);
- M07.3 – inne łuszczycowe artropatie (L40.5+).

Zgodnie z kryteriami Moll'a i Wright'a wyróżnia się następujące postacie ŁZS:

- 1) asymetryczna kilkustawowa – zapalenie stawów jest zwykle niesymetryczne (ok. 70% chorych);
- 2) wielostawowa przypominająca RZS (15–20% przypadków);
- 3) z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych, z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% chorych);
- 4) okaleczająca, o bardzo ciężkim przebiegu (ok. 5% chorych);
- 5) osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), ale typowe jest asymetryczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (ok. 5% chorych) [Tlustochowicz 2016].

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

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie została w pełni poznana, jednakże wskazuje się na występowanie komponentu genetycznego w patogenezie choroby [Szczeklik 2018]. Ryzyko zachorowania na ŁZS u osoby, której obydwój rodziców chorowało na ŁZS jest 50-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [Szczeklik 2018].

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

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

- urazy (zjawisko Koebnera dotyczące związku pomiędzy wystąpieniem urazu a chorobą);
- infekcje wirusowe i bakteryjne, głównie infekcje paciorkowcowe ze skłonnością do zajmowania stawów uprzednio narażonych na urazy (np. w przebiegu zakażenia wirusem HIV dochodzi do wzrostu aktywności zmian łuszczycowych w obrębie skóry, jak również w obrębie stawów, co pozwala wnioskować o roli limfocytów pomocniczych T8) [Szczeklik 2018].

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

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

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

3.4. Rozpoznawanie

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

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

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

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

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

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

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

O aktywności choroby świadczą przyspieszony odczyn Biernackiego oraz zwiększone stężenie CRP, które stanowią one jednocześnie niekorzystny czynnik rokowniczy [Szczeklik 2018].

W ramach badań obrazowych wykonuje się:

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Na obraz kliniczny łuszczycowego zapalenia stawów składa się szereg objawów. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych zmian i postaci choroby:

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

Na podstawie obecności zapalenia stawów obwodowych, zmian skórnych, zajęcia szkieletu osiowego, zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz obecności palców kielbaskowatych,

wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem stopnia nasilenia choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką, które opisano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Podtypy ŁZS w zależności od stopnia nasilenia choroby

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Sokolik 2015 [Sokolik 2015]

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

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

1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:

- liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
 - liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
 - ogólna ocena aktywności choroby przez chorego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
 - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
 - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm albo
- 2) wg DAS 28 – wartość większa niż 3,2 albo
- 3) wg DAS – wartość większa niż 2,4
- 4) u chorych z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:
- PASI większe niż 10 oraz
 - DLQI większe niż 10 oraz
 - BSA większe niż 10

program dopuszcza kwalifikację chorych z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgnistych niż określono o w pkt 1 ppkt 4);

- b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) – chorzy z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:
- wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

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

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

ŁZS prowadzi do niepełnosprawności ruchowej wynikającej m.in. z deformacji stawów. U chorych o ciężkim przebiegu choroby, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu obserwuje się okresy zaostrzeń i częściowej remisji, przy stopniowo narastającym ograniczeniu ruchomości stawów [*Szczeklik 2018*]. Dodatkowo w ŁZS dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia chorych (upośledzenie to może być większe niż w przebiegu RZS z uwagi na współwystępowanie zmian skórnych i stawowych) [*Szczeklik 2018*]. Zmianom skórnym towarzyszy często ból i świąd. Bolesność dotyczy najczęściej zmian na dłoniach i stopach zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby. Zmiany te oraz zajęcie stawów w przebiegu ŁZS prowadzą do upośledzenia prawidłowego funkcjonowania i możliwości wykonywania codziennych czynności domowych i zawodowych. Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych. Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych. Kłopotliwe dla chorych staje się uprawianie sportu, wypoczynek, kontakt fizyczny z innymi osobami. Część chorych z tych względów wystrzega się kontaktów społecznych. Potrzeba ukrycia choroby zmusza do stosownego ubioru zasłaniającego ciało. ŁZS wpływa negatywnie na sytuację materialną chorych, może utrudniać przebieg kariery zawodowej, część zawodów nie może być przez chorych wykonywana. Emocjonalne, psychospołeczne i fizyczne aspekty choroby mogą być przyczyną przewlekłego stresu [*Krajewska-Włodarczyk 2012*].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

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

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się:

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

Możliwe powikłania ŁZS obejmują:

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

ŁZS mogą towarzyszyć choroby układu krążenia, oczu, wątroby, układu pokarmowego, układu moczowego, choroby nowotworowe czy zaburzenia ze strony układu nerwowego. U ok. 83% chorych występuje łuszczyca paznokci. Łuszczycowe zapalenie stawów związane jest z zaburzeniami snu oraz zmęczeniem [*Husni 2017, Lee 2010*].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Łuszczycowe zapalenie stawów jest heterogeniczną jednostką chorobową, w przebiegu której mogą rozwijać oraz współistnieć zarówno objawy stawowe, jak i pozastawowe (np. zapalenie palców, zapalenie przyczepów ścięgniastych). W związku z tym oceny aktywności choroby należy dokonywać ostrożnie, z uwzględnieniem różnych grup objawów. Właściwa ocena

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

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

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

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania łuszczycy w populacji ogólnej szacuje się na około 2%, natomiast łuszczycowego zapalenia stawów od 5 do 30% chorych na łuszczycę [Szczeklik 2018]. Większość badań wykazuje, że częstość występowania ŁZS u mężczyzn i kobiet jest porównywalna i wynosi 1:1,3. W przypadku postaci z zajęciem stawów kręgosłupa choroba częściej rozwija się u mężczyzn niż u kobiet (3:1), natomiast w postaci przypominającej RZS częściej u kobiet. Ocenia się, że szczyt zachorowań, podobnie jak w RZS, przypada pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. U ok. 70% chorych zmiany skórne wyprzedzają zmiany stawowe (około 10 lat przed wystąpieniem objawów zapalenia stawów), u 11–15% zmiany skórne występują równoległe z zapaleniem stawów, u ok. 15% zmiany stawowe występują, zanim pojawią się

zmiany skórne [Sokolik 2015, Szczeklik 2018]. Dokładne dane dotyczące chorobowości lub zapadalności na ŁZS w Polsce nie są znane. Natomiast zachorowalność na ŁZS na świecie szacowana jest na 0,02–0,2%. Odsetek leczonych na łuszczycę w populacji Polski szacowany jest na 0,34 (około 140 tys. osób), podczas gdy najniższe wskaźniki chorobowości podawane w literaturze wskazują na 0,6% populacji chorującej na tę chorobę [Samoliński 2015]. Przyjmując, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS w Polsce można szacować od około 39 tys. do około 200 tys. osób [Szczeklik 2018, GUS 2018]. Obecnie leczenie chorych na ŁZS biologicznymi LMPCh (bLMPCh) prowadzone jest w Polsce ramach *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów* (Załącznik B.35.). Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

W wyniku łuszczycowego zapalenia stawów dochodzi do degeneracji stawów, bólu oraz upośledzenia ruchowego [Malinowski 2016]. **Choroby stawów wpływają negatywnie na efektywność wykonywania pracy przez chorych.** Chorzy ci, w porównaniu do osób zdrowych, przejawiają niższą produktywność w pracy, co stanowi dodatkowe obciążenie ekonomiczne obok kosztów związanych z leczeniem [Husni 2017, Lee 2010].

Łuszczycowe zapalenie stawów może mieć również bezpośredni wpływ na otoczenie chorych (np. rodzinę). Osoby cierpiące na choroby stawów często wymagają opieki zapewnianej przez członków rodzin bądź znajomych, co może wpływać na wykonywanie pracy zawodowej przez osoby bliskie [Malinowski 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: *leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia ŁZS, zdecydowano o ograniczeniu przedstawionych wytycznych do najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów.

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

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
ACR NPF	2018 [ACR NPF 2018]	Leczenie chorych na ŁZS.
SSR	2018 [SSR 2018]	Leczenie chorych na ŁZS.
SIR	2017 [SIR 2017]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą leków biologicznych i innych nowych terapii.
Zalecenia polskie – Tlustochowicz ³	2016 [Tlustochowicz 2016]	Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.
EULAR	2019 [EULAR 2019]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą terapii farmakologicznych.
GRAPPA	2015 [GRAPPA 2015]	Leczenie chorych na łuszczycę i ŁZS.

² ACR NPF, ang. *The American College of Rheumatology (ACR) and the National Psoriasis Foundation* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy; SSR, ang. *Spanish Society of Rheumatology* – hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne); SIR, ang. *Italian Society of Rheumatology* – włoskie towarzystwo reumatologiczne); EULAR, ang. *European League Against Rheumatism* – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi; GRAPPA, ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów; PSR, ang. *Portuguese Society of Rheumatology* – portugalskie stowarzyszenie reumatologiczne

³Zalecenia polskie oparto na wytycznych EULAR

PSR 2015

2015 [PSR 2015]

Leczenie chorych na ŁZS

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

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

W wytycznych leczenia ŁZS opublikowanych w latach 2015-2019 (w tym w polskich zaleceniach diagnostyczno-terapeutycznych) wskazano, iż u chorych, u których rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów należy podać w pierwszej kolejności **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**. Są one skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych stawów, zwłaszcza u chorych z łagodnym przebiegiem choroby, należy jednak zachować ostrożność z uwagi na potencjalne działania niepożądane tej grupy leków. **Glikokortykosteroidy (GKS)** powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na ŁZS. Mogą one być podane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych. Należy je stosować w najmniejszych skutecznych dawkach i przez krótki okres w celu minimalizacji działań niepożądanych.

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

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

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

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

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

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

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

Należy pamiętać, że optymalne leczenie chorego powinno zawierać także **leczenie nefarmakologiczne** tj. terapię zajęciową, rzucenie palenia, utratę masy ciała, masaże i ćwiczenia.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
NLPZ⁴			
ACR/NPFG 2018	<p>NLPZ mogą być stosowane jako I linia leczenia u chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych, u których nie występuje łuszczycyca o ciężkim stopniu nasilenia (w przypadku chorych z niskim ryzykiem toksyczności w obrębie wątroby) [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>Stosowanie NLPZ można rozważyć także u chorych z ŁZS o niskiej aktywności choroby, przed zastosowaniem leczenia metotreksatem, ale po dokładnej analizie ryzyka sercowo – naczyniowego i nefrologicznego, z którymi związane jest stosowanie NLPZ [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	<p>Diklofenak</p> <p>M.in. leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ChPL <i>Diclac</i>[®]]</p> <p>Ibuprofen</p> <p>M.in. objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz choroba zwyrodnieniowa stawów [ChPL <i>Ibuprofen Hasco</i>[®]]</p> <p>Ketoprofen</p> <p>M.in. leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych schorzeń reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych [ChPL <i>Ketoprofen-SF</i>[®]]</p>	<p>Diklofenak</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%, ryczałt</p> <p>Ibuprofen</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Ketoprofen</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazanie pozarejestracyjne: ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: 50%</p> <p>Meloksikam</p>
SSR 2018	<p>NLPZ oraz doustne glikokortykosteroidy mogą być stosowane w najniższej skutecznej dawce przez krótki czas w przypadku obwodowej postaci ŁZS (bez wpływu na rozpoczęcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby).</p> <p>NLPZ zalecane są również w zapaleniu palców (<i>dactylitis</i>) oraz zapaleniu przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>).</p>		
Tłustochowicz 2016	<p>Jeśli rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów należy podać NLPZ. U chorych na ŁZS, NLPZ można stosować w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych stawów, zwłaszcza u chorych z łagodnym przebiegiem choroby. Korzyści muszą być jednak widoczne już po kilku tygodniach, a podawanie NLPZ nie</p>		

⁴W tabeli podano przykładowe NLPZ finansowane w Polsce

	powinno stanowić jedynej metody leczenia, jeśli trwa ono ponad 3 miesiące oraz u chorych z aktywnym przebiegiem choroby.		
EULAR 2019	U chorych na ŁZS, NLPZ można stosować w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji A].		
GRAPPA 2015	U chorych z obwodową postacią ŁZS należy zastosować NLZP w celu złagodzenia objawów choroby [rekomendacja warunkowa]. Należy zachować ostrożność z uwagi na potencjalne działania niepożądane tej grupy leków. NLPZ są także zalecane w przypadku chorych z osiową postacią ŁZS.	<p>Meloksykam</p> <p>M.in. krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów, długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ChPL Meloxistad®]</p> <p>Naproxen</p> <p>M.in. leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób reumatycznych (choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia kręgosłupa, u chorych powyżej 16 roku życia [ChPL Anapran EC®])</p>	<p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: 50%</p> <p>Naproxen</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Poziom odpłatności: 50%</p>
GLIKOKORTYKOSTEROIDY⁵			
SSR 2018	Doustne glikokortykosteroidy lub NLPZ mogą być stosowane w najniższej skutecznej dawce przez krótki czas w przypadku obwodowej postaci ŁZS (bez wpływu na rozpoczęcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby). Miejscowe iniekcje kortykosteroidami zalecane są w zapaleniu palców (<i>dactylitis</i>) i zapaleniu przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>), jak również w zapaleniu jednego lub wielu stawów obwodowych.	<p>Prednizon</p> <p>M.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów [ChPL Encorton®]</p> <p>Metyloprednizolon</p> <p>M.in. leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia)</p>	<p>Prednizon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe, wskazania pozarejestrowane: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach</p>
Tłustołowicz 2016	Jeśli rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów to w pierwszej fazie leczenia alternatywnie zamiast NLPZ można podać miejscowe wstrzyknięcie GKS. Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na ŁZS. Można rozważyć		

⁵W tabeli podano przykładowe glikokortykosteroidy finansowane w Polsce

	ostrożne podanie GKS systemowo w najniższej skutecznej dawce [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].	lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu ŁZS [<i>ChPL Medrol</i> ®]	innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu
EULAR 2019	Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na ŁZS. Można rozważyć ostrożne podanie GKS systemowo w najniższej skutecznej dawce [Siła dowodu 3b/4; Poziom rekomendacji C]. Terapia glikokortykosteroidami powinna być stosowana tylko przez krótki okres.	Triamcynolon M.in. jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia, w chorobach takich jak zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów [<i>ChPL Polcortolon</i> ®]	Metyloprednizolon Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%, ryczałt
GRAPPA 2015	U chorych z obwodową postacią ŁZS można zastosować GKS [rekomendacja warunkowa]. Mogą one być podane układowo lub dostawowo w najmniejszych skutecznych dawkach (zwykle poniżej 7,5 mg/dobę) i przez krótki okres w celu minimalizacji działań niepożądanych.	Betametazon M.in. reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie kości i stawów; zapalenie kaletki, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [<i>ChPL Diprofos</i> ®]	Triamcynolon Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%
PSR 2015	W przypadku zapalenia stawu lub wielu stawów należy rozważyć zastosowanie leczenia glikokortykosteroidami dostawowymi.		Betametazon Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%
KLASYCZNE SYNTETYCZNE LMPCh (ksLMPCh)			
ACR/NPFG 2018	ksLMPCh tj. metotreksat (leczenie z wyboru), sulfasalazyna , cyklosporyna i leflunomid mogą być stosowane jako I linia leczenia u uprzednio nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych, u których nie występuje łuszczyca o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki podawane doustnie, chorych obawiających się rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF lub chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF [rekomendacja warunkowa w oparciu o dowody niskiej jakości]. Leki te powinny być wdrożone przed rozpoczęciem terapii lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [dowody bardzo niskiej jakości].	Metotreksat M.in. najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej, włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczyca stawowa) [<i>ChPL Methotrexat-Ebewe</i> ®] Sulfasalazyna Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie	Metotreksat Finansowanie w ramach Wykazu D, Wykazu C (Załącznik C 41) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe, wskazania pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu, bezpłatny

	<p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba, inny lek z grupy ksLMPCh może zostać wdrożony (zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17), w przypadku chorych, którzy preferują leki podawane doustnie lub chorych bez oznak ŁZS o ciężkim stopniu nasilenia, bądź też chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF [umiarkowana/niska jakość dowodów]. Zalecana jest zmiana terapii na inny lek z grupy ksLMPCh a nie dodanie kolejnego ksLMPCh do już stosowanego [dowody niskiej jakości].</p>	<p>z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, choroby zapalne jelit [<i>ChPL Salazopyrin EN</i>®]</p>	<p>Sulfasalazyna Finansowanie w ramach: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, choroby pozarejestrycyjne: choroby immunizacyjne inne niż określone W ChPL Poziom odpłatności: ryczałt lub 30%</p>
<p>SSR 2018</p>	<p>Wczesne zastosowanie ksLMPCh wskazane jest u chorych na ŁZS, w szczególności w przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych, w celu poprawy objawów, funkcjonowania oraz jakości życia [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p> <p>Metotreksat, leflunomid oraz sulfasalazyna są zalecane jako I linia leczenia u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>Metotreksat stanowi lek pierwszego wyboru [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p> <p>KsLMPCh nie są wskazane u chorych z dominującą postacią osiową choroby [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p>	<p>Cyklosporyna M.in. leczenie ciężkiej łuszczycy szczególnie typu płytkowego u chorych u których konwencjonalne metody leczenia układowego są niewystarczająco skuteczne [<i>ChPL Cycloaid</i>®]</p> <p>Leflunomid Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwrheumatycznych, modyfikujących przebieg choroby oraz chorych z aktywną postacią artropatii łuszczycowej [<i>ChPL Arava</i>®]</p>	<p>Cyklosporyna Finansowanie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazania pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek Poziom odpłatności: ryczałt</p>
<p>Tłustochowicz 2016</p>	<p>Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach stosowania NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane tych leków należy zastosować ksLMPCh. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą klasycznych syntetycznych LMPCh (ksLMPCh). Preferowany jest metotreksat. Metotreksat powinien być stosowany doustnie lub podskórnie w skutecznej dawce, która zazwyczaj mieści się w zakresie 15–25 mg/tydzień. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać należy leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę A (należy uwzględnić jej toksyczność). W niektórych przypadkach stosowane mogą być sole złota i azatiopryna. Ich wpływ na</p>	<p>Sole złota Produkt leczniczy Tauredon® wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów [<i>AOTMiT 2013</i>]</p> <p>Azatiopryna M.in. u chorych z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-</p>	<p>Leflunomid Finansowanie w ramach aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, wskazanie pozarejestrycyjne: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu</p>

	zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie należy kontynuować. Można także rozważyć leczenie skojarzone ksLMPCh.		
EULAR 2019	U chorych z zapaleniem stawu lub zapaleniem kilku stawów, szczególnie ze złymi czynnikami rokowania, takimi jak: strukturalne uszkodzenie, wysoki wskaźnik sedymentacji erytrocytów (OB) / białko C reaktywne, zapalenie palców lub zajęcie paznokci, powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą klasycznych syntetycznych LMPCh (ksLMPCh) [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji C]. U chorych z zapaleniem wielostawowym, szczególnie u tych, gdzie stanem zapalnym objęta jest również skóra, należy jak najszybciej rozpocząć leczenie ksLMPCh. Preferowany jest metotreksat [Siła dowodu 1b/5; Poziom rekomendacji B].	mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym, autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, pęcherzycą zwykłą, guzkowym zapaleniem tętnic, autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną, przewlekłą oporną samoistną plamicą małopłytkową [ChPL Azathioprine VIS®]	Poziom odpłatności: ryczałt Sole złota Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> . Produkt leczniczy Tauredon® (aurotiojabłczan sodu) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [UWPLDORP] Aziatopryna Finansowanie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe, wskazania pozarejestacyjne: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL -z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu
GRAPPA 2015	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych zalecane jest podanie ksLMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). Cyklosporyna nie jest rekomendowana z uwagi na niedostatecznie udowodnioną skuteczność oraz toksyczność [silna rekomendacja].		
PSR 2019	W przypadku braku złych czynników prognostycznych, należy włączyć drugi ksLMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna) lub można rozważyć skojarzenie leków ksLMPCh z oceną leczenia po okresie 3 miesięcy.		
BIOLOGICZNE LMPCh (bLMPCh) – INHIBITORY TNF			
ACR/NPFG 2018	Inhibitory TNF (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) są zalecane jako pierwsza linia leczenia u uprzednio nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS. Leczenie to należy zastosowywać zamiast	Adalimumab M.in. w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego	Adalimumab Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci</i>

	<p>ksLMPCh [dowody niskiej jakości] lub leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba zalecane jest wdrożenie terapii inhibitorem TNF zamiast zastosować inny ksLMPCh, leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [dowody umiarkowanej jakości] oraz zamiast terapii abataceptem czy tofacytynibem [dowody niskiej jakości]. Zalecane jest stosowanie bLMPCh w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem [dowody niskiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF [dowody niskiej jakości]. Nowy inhibitor TNF powinien być w pierwszej kolejności stosowany w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF w skojarzeniu z metotreksatem [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w monoterapii zalecane jest podanie inhibitora TNF [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	<p>zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca [ChPL Hyrimoz®].</p> <p>Etanercept</p> <p>M.in. leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające [ChPL Enbrel®]</p>	<p><i>łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Etanercept</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
<p>SSR 2018</p>	<p>Terapia bLMPCh zalecana jest w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych w przypadku oporności na co najmniej 1 ksLMPCh [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji A].</p> <p>Terapia bLMPCh zalecana jest w monoterapii jak również w skojarzeniu z ksLMPCh, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów. Terapia skojarzona z metotreksatem może wpływać na wydłużenie działania terapii monoklonalnych, w szczególności inhibitorów TNF [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast [Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B].</p>	<p>Certolizumab pegol</p> <p>M.in. w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh</p>	<p>Certolizumab pegol</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

	<p>U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (<i>enthesitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p>		
	<p>U chorych na ŁZS z zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową za pomocą iniekcji kortykosteroidów, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p>		
	<p>Inhibitory TNF (lub inhibitor IL-17) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p>		
<p>SIR 2017</p>	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem stawu, braku odpowiedzi na NLPZ, miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, czy ksLMPCh oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach.</p>	<p>jest niewystarczająca [ChPL <i>Cimzia</i>®]</p>	
	<p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem przyczepu ścięgniętego, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego.</p>	<p>Golimumab M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh było niewystarczające [ChPL <i>Simponi</i>®]</p>	<p>Golimumab Finansowanie m.in. w ramach Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35 Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
	<p>U chorych z <i>dactylitis</i> (zapaleniem palców) zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego <i>dactylitis</i>, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego oraz obecności uszkodzenia stawów.</p>		
	<p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI ≥ 4), braku</p>		

	<p>odpowiedzi na 2 NLPZ stosowane przez 4 tyg. oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie obiektywnych i subiektywnych czynników.</p> <p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych, <i>dactylitis</i> lub zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie inhibitorami TNF, powinno się rozważyć zmianę na inny lek (w przypadku pierwotnego braku odpowiedzi – zmiana na inny inhibitor TNF lub na lek o innym mechanizmie działania (ang. <i>swap or switch</i>), w przypadku wtórnego braku odpowiedzi – zmiana na inny inhibitor TNF (ang. <i>switch</i>), w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych – zmiana na lek o innym mechanizmie działania, jeśli jest to zdarzenie charakterystyczne dla danej klasy leków, w pozostałych przypadkach zmiana na inny inhibitor TNF).</p> <p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa po niepowodzeniu sekukinumabu zaleca się zmianę terapii na inhibitor TNF.</p>	<p style="text-align: center;">Infliksymab</p> <p>M.in. w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca [ChPL Remicade®]</p>	<p style="text-align: center;">Infliksymab</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
<p>Tłustołowicz 2016</p>	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF. Leczenie bLMPCh należy wdrożyć także w przypadku, gdy występują działania niepożądane ksLMPCh.</p> <p>Wszystkie inhibitory TNF wykazują podobną skuteczność w stosunku do zapalenia stawów, ale w leczeniu zmian skórnych wydaje się, że etanercept jest mniej skuteczny. Kontynuowanie podawania ksLMPCh jednocześnie z inhibitorem TNF może się okazać korzystne dla dłuższego, skutecznego leczenia inhibitorami TNF, szczególnie u chorych otrzymujących przeciwciała monoklonalne. Nie ma potrzeby odstawiania ksLMPCh i nie jest błędem kontynuowanie ich stosowania.</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ,</p>		

	<p>należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym zmianę na inny inhibitor TNF.</p>		
EULAR 2019	<p>U chorych z jednoznacznym zapaleniem przyczepów ścięgnistych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów, należy rozważyć leczenie za pomocą bLMPCh [Siła dowodu 1 b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio na bLMPCh lub ich nie tolerują, należy wziąć pod uwagę przejście na inny bLMPCh lub syntetyczny celowany LMPCh [Siła dowodu 1 b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>U chorych z aktywną chorobą osiową i niewystarczającą odpowiedzią na zastosowane leczenie z pomocą NLPZ powinno zostać wdrożone leczenie za pomocą bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p>		
GRAPPA 2015	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych zalecane jest podanie inhibitorów TNF [silna rekomendacja]. Terapia ta zalecana jest głównie po nieskuteczności terapii ksLMPCh, ale może być także zastosowana u chorych niestosujących uprzednio ksLMPCh, w przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych np. wysokiego poziomu markerów stanu zapalnego, dużej liczby stawów, w których występuje aktywna choroba. U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym zmianę na inny inhibitor TNF.</p> <p>U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh (ksLMPCh nie są skuteczne w leczeniu postaci osiowej).</p>		
PSR 2015	<p>Włączenie leków biologicznych zaleca się chorym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym ksLMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez okres co najmniej 3 miesięcy</p>		

	<p>stosowania w standardowej (pełnej) dawce docelowej, chyba że wystąpiła nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazania.</p> <p>Włączenie leczenia biologicznego zaleca się u chorych z nieustającym zapaleniem przyczepów ścięgniętych przez okres co najmniej 3 miesięcy, u których zastosowanie leczenia za pomocą NLPZ w pełnej lub tolerowanej dawce, czy też miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów zakończyły się niepowodzeniem.</p> <p>Włączenie leczenia biologicznego zaleca się u chorych z nieustającym zapaleniem palców przez okres co najmniej 3 miesięcy, u których zastosowanie leczenia za pomocą NLPZ w pełnej lub tolerowanej dawce, czy zastosowanie ksLMPCh czy też co najmniej 2 miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów zakończyły się niepowodzeniem.</p> <p>Przed włączeniem leków biologicznych, każdy chory powinien zostać poddany próbie zastosowania co najmniej 2 NLPZ.</p> <p>W ŁZS leczenie inhibitorami TNF lub ustekinumabem jest zalecane chorym z aktywną chorobą wieńcową w sytuacji, gdy konwencjonalne leczenie ksLMPCh okazało się nieskuteczne i jeśli jest poparte opinią reumatologa.</p> <p>W ŁZS leczenie inhibitorami TNF lub ustekinumabem zalecane jest chorym z aktywnym zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) w przypadku niepowodzenia optymalnym leczeniem konwencjonalnym.</p>		
bLMPCh UKIERUNKOWANE NA SZLAKI IL-12/23 LUB IL-17			
<p>ACR/NPFG 2018</p>	<p>W I linii leczenia chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu ciężkim lub z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów TNF mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) [dowody bardzo niskiej jakości, rekomendacja warunkowa]. W pierwszej kolejności preferowane są leki z grupy</p>	<p>Ustekinumab M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów</p>	<p>Ustekinumab Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)</i> (Załącznik B 47);</p>

	<p>inhibitorów IL-17 [dowody bardzo niskiej jakości, rekomendacja warunkowa]. Natomiast leki z grupy IL-12/23 mogą być stosowane u chorych, którzy mają współtowarzyszący zespół jelita drażliwego (IBD) lub chcą przyjmować leki z mniejszą częstotliwością.</p>	<p>u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą nie biologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca [ChPL Stelara®].</p>	<p><i>Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32</i> Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
	<p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba zalecane jest wdrożenie terapii bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [preferowane, umiarkowana jakość dowodów] zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiana terapii na inny ksLMPCh, w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF bądź z współwystępowaniem łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia [dowody o umiarkowanej/niskiej jakości]. Zalecane jest stosowanie tych leków w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	<p>Sekukinumab M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca [ChPL Cosentyx®]</p>	<p>Sekukinumab Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i> Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
	<p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych inhibitorów TNF lub niepowodzenia w zakresie skuteczności leczenia [dowody niskiej jakości]. Preferowane jest zastosowanie inhibitorów IL-17 (dowody niskiej jakości). bLMPCh ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 powinny być początkowo stosowane w monoterapii a nie w terapii skojarzonej z metotreksatem [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	<p>Iksekizumab M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby albo nie tolerują takiego leczenia [ChPL Taltz®]</p>	<p>Iksekizumab Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i> Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
	<p>Leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) mogą być także zastosowane u chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Preferowane jest podanie inhibitora IL-17 lub IL-12/23 w monoterapii a nie w terapii skojarzonej z metotreksatem [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	<p>Brodalumab Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) o nasileniu</p>	<p>Brodalumab Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ]</i></p>
	<p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w monoterapii, można wdrożyć terapię odpowiednio inhibitorem IL-17 lub IL-12/23 zamiast np. inhibitorem TNF, jeśli u chorego</p>		

	występują przeciwwskazania do podania inhibitorów TNF [dowody bardzo niskiej jakości].	umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego [ChPL Kyntheum®]	
SSR 2018	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast [Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>Inhibitory IL-17 lub (inhibitory TNF) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p>		
SIR 2017	U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych zalecane są m.in. sekukinumab i ustekinumab . Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem stawu, braku odpowiedzi na NLPZ, miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, czy ksLMPCh oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach.		
	U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych zalecane są m.in. sekukinumab i ustekinumab . Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem przyczepu ścięgnistego, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego.		
	U chorych z <i>dactylitis</i> zalecane są m.in. sekukinumab i ustekinumab . Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego <i>dactylitis</i> , braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego oraz obecności uszkodzenia stawów.		
	U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa zalecane są m.in. sekukinumab oraz ustekinumab (ustekinumab tylko gdy pozostałe leki są przeciwwskazane). Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego zapalenia stawów kręgosłupa		

	<p>(BASDAI ≥ 4), braku odpowiedzi na 2 NLPZ stosowane przez 4 tyg. oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie obiektywnych i subiektywnych czynników.</p> <p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa po niepowodzeniu sekukinumabu zaleca się zmianę terapii na inhibitor TNF.</p>		
Tłustochowicz 2016	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17. Zmiany leków są możliwe więcej niż jeden raz, zarówno między grupami (w tym bLMPCh na ksLMPCh), jak i w grupach.</p>		
EULAR 2019	<p>U chorych z jednoznacznym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów należy rozważyć leczenie za pomocą bLMPCh [Siła dowodu 1 b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio na bLMPCh lub ich nie tolerują, należy wziąć pod uwagę przejście na inny bLMPCh lub syntetyczny celowany LMPCh [Siła dowodu 1 b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>U chorych z aktywną chorobą osiową, która dotyczy również objęcia skóry, gdzie odpowiedź na zastosowane leczenie z pomocą NLPZ była niewystarczająca, preferowane jest zastosowanie inhibitora IL-17 [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh leczenie należy rozpocząć za pomocą bLMPCh, gdzie w przypadku istotnego objęcia skóry, preferowany jest inhibitor IL-12/23 lub IL-17 [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p>		
GRAPPA 2015	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych wykazujących nieskuteczność terapii ksLMPCh zalecane jest zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 [silna rekomendacja] oraz warunkowo IL-17 [dostępne jedynie dane na podstawie abstraktów konferencyjnych].</p>		

PSR 2015	<p>Włączenie leczenia biologicznego zaleca się u chorych z nieustającym zapaleniem przyczepów ścięgnistych przez okres co najmniej 3 miesięcy, u których zastosowanie leczenia za pomocą NLPZ w pełnej lub tolerowanej dawce, czy też miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów zakończyły się niepowodzeniem.</p> <p>Włączenie leczenia biologicznego zaleca się u chorych z nieustającym zapaleniem palców przez okres co najmniej 3 miesięcy, u których zastosowanie leczenia za pomocą NLPZ w pełnej lub tolerowanej dawce, czy zastosowanie ksLMPCh czy też co najmniej 2 miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów zakończyły się niepowodzeniem.</p> <p>Włączenie leków biologicznych zaleca się chorym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym ksLMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez okres co najmniej 3 miesięcy stosowania w standardowej (pełnej) dawce docelowej, chyba że wystąpiła nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazania.</p> <p>Przed włączeniem leków biologicznych, każdy chory powinien zostać poddany próbie zastosowania co najmniej 2 NLPZ.</p> <p>W ŁZS leczenie inhibitorami TNF lub ustekinumabem zalecane jest chorym z aktywnym zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) w przypadku niepowodzenia optymalnym leczeniem konwencjonalnym.</p> <p>W ŁZS leczenie inhibitorami TNF lub ustekinumabem jest zalecane chorym z aktywną chorobą wieńcową w sytuacji, gdy konwencjonalne leczenie ksLMPCh okazało się nieskuteczne i jeśli jest poparte opinią reumatologa.</p>		
	UKIERUNKOWANE SYNTETYCZNIE LMPCh np. INHIBITOR FOSFODIESTERAZY 4 (PDE-4)		
	Apremilast może być stosowany jako I linia leczenia u uprzednio nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym	Apremilast	Apremilast

<p>ACR/NPFG 2018</p>	<p>niż ciężkie oraz u chorych bez oznak łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki podawane doustnie, chorych obawiających się rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF lub chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF [rekomendacja warunkowa w oparciu o dowody niskiej jakości].</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba można zastosować apremilast w skojarzeniu z obecnie stosowanym ksLMPCh. Całkowita zmiana terapii na apremilast może być rozważona u chorych z działaniami niepożądanymi obecnie stosowanego ksLMPCh [dowody niskiej jakości].</p>	<p>M.in. w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby do leczenia aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh [ChPL Otezla®].</p>	<p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ]</p>
<p>SSR 2018</p>	<p>Apremilast jest zalecany w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych po niepowodzeniu lub nietolerancji ksLMPCh, w przypadku, gdy uznano, iż jest bardziej odpowiedni niż bLMPCh [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast [Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (<i>enthesitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się stosowanie apremilastu lub leków biologicznych [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) opornych na NLPZ lub terapię miejscową za pomocą iniekcji kortykosteroidów, zaleca się stosowanie apremilastu lub leków biologicznych [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p>		
<p>SIR 2017</p>	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem stawu, braku odpowiedzi na NLPZ, miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, czy ksLMPCh oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach. Apremilast nie jest zalecany w przypadku choroby, w której obecne są zmiany erozyjne.</p>		

	<p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności ≥ 1 zajętego zapaleniem przyczepu ścięgnistego, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego.</p> <p>U chorych z <i>dactylitis</i> zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, w tym. m.in. obecności aktywnego <i>dactylitis</i>, braku odpowiedzi na NLPZ czy miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na ocenie stanu chorego oraz obecności uszkodzenia stawów.</p>		
<p>Tłustochowicz 2016</p>	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh, takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4).</p> <p>Apremilast jest ukierunkowanym syntetycznym LMPCh działającym jako inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4). Charakteryzuje go umiarkowana/niska skuteczność w przypadku zapalenia stawów, ścięgien i zmian skórnych w ŁZS. Jego stosowanie powinno być ograniczone tylko do chorych, u których nie uzyskano celu leczenia po zastosowaniu ksLMPCh i są przeciwwskazania do bLMPCh. Niekiedy można rozważyć użycie apremilastu wcześniej, np. u chorych bez czynników złego rokowania lub u tych, którzy nie chcą przyjmować leku parenteralnie – pozostawiono to do decyzji lekarza prowadzącego.</p>		
<p>EULAR 2019</p>	<p>U chorych z łagodną postacią choroby i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których ani jeden bLMPCh ani inhibitor kinaz janusowych (JAK) nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie inhibitora fosfodiesterazy 4 (PDE4) [Siła dowodu 5/1b; Poziom rekomendacji B].</p>		

GRAPPA 2015	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, niestosujących uprzednio LMPCh apremilast jest zalecany jedynie warunkowo.		
INNE			
ACR/NPFG 2018	<p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba, wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytynibem zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiany terapii na leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 możliwe jest w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytynibem zamiast zmiany terapii inhibitorem TNF na inny inhibitor TNF lub zmiany terapii leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 jest możliwe w przypadku chorych z działaniami niepożądanymi terapii inhibitorem TNF (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości).</p>	<p style="text-align: center;">Abatacept</p> <p>M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniej zastosowany lek z grupy LMPCh, w tym MTX oraz u których nie jest wymagane dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe łuszczycowych zmian skórnych [ChPL Orencia®].</p> <p style="text-align: center;">Tofacytynib</p> <p>M.in. w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby [ChPL Xeljanz®].</p>	<p style="text-align: center;">Abatacept</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> [Obwieszczenie MZ]</p> <p style="text-align: center;">Tofacytynib</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
SIR 2017	U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych, <i>dactylitis</i> lub zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh innymi niż inhibitory TNF i apremilast powinno się rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania.		
EULAR 2019	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh i co najmniej jeden bLMPCh lub gdy bLMPCh nie jest odpowiedni, można rozważyć zastosowanie inhibitora JAK [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio na bLMPCh lub ich nie tolerują, należy wziąć pod uwagę przejście na inny bLMPCh lub syntetyczny celowany LMPCh, [Siła dowodu 1 b; Poziom rekomendacji C].</p>		

Źródło: opracowanie własne

Wytyczne ACR/NPFG 2018

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

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

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

Wytyczne SSR 2018

Poziom rekomendacji i siła dowodu

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

Wytyczne EULAR 2019:

Poziom rekomendacji i siła dowodu

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

Wytyczne GRAPPA 2015

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

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

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

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

U chorych na ŁZS, u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności i spełniają oni kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (Załącznik B.35.)* tj. chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS stosowane mogą być **bLMPCh** tj.:

- **inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol);**
- **bLMPCh ukierunkowany na szlak IL-17 (sekukinumab, iksekizumab);**
- **inhibitor kinazy JAK (tofacytytib).**

Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:

- a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub;
- b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub;
- c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

W ramach obecnie obowiązującego programu lekowego B. 35 dotyczącego leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż sześciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą chory był leczony w przeszłości nieskutecznie.

Szczegółowy opis *Programu lekowego* przedstawiono w Załączniku 10.1.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

ŁZS charakteryzuje się występowaniem sztywności, bólu, obrzęku oraz tkliwości zajętych stawów, a także otaczających je więzadeł i ścięgien. U około 40–60% chorych dotkniętych ŁZS występują formy nadżerkowe i destrukcyjne zapalenia stawów, które mogą przybierać progresywny charakter już w pierwszym roku choroby [Matusiak 2012]. **ŁZS powoduje istotne upośledzenie jakości życia chorych.** Ból i świąd często towarzyszą zmianom skórnym. Bolesność dotyczy najczęściej zmian na dłoniach i stopach zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby. **Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do manifestacji zaburzeń depresyjnych. Wraz z zaburzeniami somatycznymi pojawia się poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością obecności widocznych dla otoczenia zmian skórnych.** Dolegliwości stawowe przyczyniają się do problemów z wykonywaniem codziennych czynności takich jak wchodzenie po schodach czy noszenie ciężkich przedmiotów [Matusiak 2012].

U chorych na ŁZS występują problemy związane z psychosocjalnymi interakcjami chorych. Osoby chore na ŁZS martwią się niezdolnością do kontrolowania choroby, negatywnymi

reakcjami innych ludzi (unikanie i odtrącanie), stygmatyzacją przez otoczenie, a także doświadczaniem dużego zażenowania i skrępowania spowodowanego wyglądem. Dodatkowo należy brać pod uwagę, że rezygnacja z codziennych aktywności może być nie tyle wyborem chorego, podejmującego świadomą decyzję o unikaniu napiętnowania społecznego, ile przymusem, gdyż choroba stawów może powodować tak dużą niepełnosprawność, że chory jest „przykuty do łóżka” [Matusiak 2012].

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

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

W związku z powyższymi rozważaniami, wczesne rozpoznanie ŁZS i szybkie włączenie odpowiedniej farmakoterapii pozwala zapobiec lub zmniejszyć stopień uszkodzenia stawów, a tym samym wzrost niepełnosprawności. Obecnie podstawę leczenia na ŁZS w Polsce stanowią klasyczne LMPCh (np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). **Większość obecnie stosowanych klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują** [Tlustochowicz 2016].

Obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)* finansowanych jest osiem technologii: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab sekukinumab oraz tofacytynib. Większość obecnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Podobnie jak ksLMPCh spowalniają uszkodzenia stawów, ale ich nie hamują. Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia może powodować występowanie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności. Nieskuteczna terapia u chorych na ŁZS

wpływa także na wzrost kosztów pośrednich – kosztów zwolnień, wypadania z rynku pracy oraz wzrost kosztów społecznych ponoszonych przez rodziny chorych. U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego Programu lekowego istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.

4. Interwencja – upadacytynib

Produkt leczniczy Rinvoq™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 grudnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w postaci fioletowych, podłużnych, obustronnie wypukłych tabletek o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14x8 mm z nadrukiem „a15” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib)

<p>Grupa Farmakoterapeutyczna, kod ATC⁶</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA44</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Upadacytynib (UPA) jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). W testach na komórkach ludzkich UPA preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.</p> <p>Kinazy janusowe są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Cztery enzymy: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2 działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Reakcja fosforylacji moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p><u>Łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS)</u></p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego ŁZS u dorosłych chorych, z niewystarczającą odpowiedzią na jeden lub więcej leków DMARD (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>) lub u chorych, którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p><u>RZS</u></p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na jeden lub więcej leków DMARD lub u chorych, którzy nie tolerują takiego leczenia. Może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u></p>

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka UPA wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia u chorych, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi < 500 komórek/mm³, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi $< 1\ 000$ komórek/mm³ lub stężenie hemoglobiny wynosi < 8 g/dl</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Przerwanie podawania UPA może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy B. 35 <i>Leczenie aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS)</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie UPA powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie UPA.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Nie zaleca się stosowania UPA w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub inne inhibitory JAK, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.</p> <p>Leczenia UPA nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi. Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych w podeszłym wieku ≥ 65 lat, w związku z częstszym występowaniem zakażeń.</p> <p>U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania UPA należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia UPA zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki UPA.</p> <p>Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu</p> <p>Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie UPA do mleka, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć: bezwzględną liczbę neutrofilii i limfocytów, hemoglobinę, transaminazy wątrobowe oraz lipidy, a następnie powyższe parametry oznaczać zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego.</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq™ [ChPL Rinvoq™]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce. Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez organizacje zagraniczne, dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Technologia ta nie była dotychczas poddana ocenie przez organizacje zagraniczne.

4.1.1. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH (Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- TGA (Australijska Agencja ds. WYROBÓW Farmaceutycznych) – <https://www.tga.gov.au/>;
- HAS (Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- SMC (Szkockie Konsorcjum ds. Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- BASG (Austriacki Urząd Federalny ds. Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia) – <https://www.basg.gv.at/>;
- AIHTA (Austriacki Instytut do Oceny Technologii Medycznych) – <https://aihta.at/page/homepage/en>;

- KCE (belgijskie centrum wiedzy z zakresu ochrony zdrowia) – <https://kce.fgov.be/>
- NCPHA (Narodowe Centrum Zdrowia Publicznego i Analiz w Bułgarii) <https://ncpha.government.bg/>
- NOMA (Norweska Agencja ds. Leków) – <https://legemiddelverket.no/>
- AETSA (Hiszpańska Agencja do Oceny Technologii Medycznych w Andaluzji) – <https://www.aetsa.org/>
- AVALIA-T (Galicyjska Agencja do Oceny Technologii Medycznych) – <https://avalia-t.sergas.gal/>
- Osteba (Baskijski Urząd do Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.osakidetza.euskadi.eus/>

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez organizacje zagraniczne, dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Technologia ta nie była dotychczas poddana ocenie przez organizacje zagraniczne. Odnaleziono natomiast informacje wskazujące, że wydanie rekomendacji finansowych dla upadacytynibu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów planowane jest na okres od maja do sierpnia 2021 roku przez 3 organizacje (CADTH, NICE, SMC).

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano również rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych.

Łącznie odnaleziono 12 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy B.35	Opinia Rady Przejrzystości	2019 [ORP 2019]
	Opinia Rady Przejrzystości	2017 [ORP 2017]
Adalimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP 2019a]
Iksekizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP 2019b]

Tofacytynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP 2019c]
Sekukinumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [RP 2017a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [RP 2017b]
Apremilast	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [RP 2016a]
Certolizumab pegol	Stanowisko Rady Przejrzystości	2016 [SRP 2016]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [RP 2016b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [RP 2015]
Golimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [RP 2013]

Rada Przejrzystości dwukrotnie (w 2019 i 2017 roku) uznała za zasadne wnioskowane zmiany dotyczące Programu lekowego B.35. „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.*” Najnowsze rekomendacje z 2019 roku dotyczą ujednoczenia czasu oceny monitorowania oraz skuteczności leczenia dla wszystkich leków we wspomnianym programie lekowym. Proponowane zmiany nie zawierają preferencji dotyczących żadnego konkretnego produktu leczniczego, ale spowodują rozszerzenie populacji objętej leczeniem w ramach przedmiotowego programu lekowego, w szczególności przy zastosowaniu leków biologicznych.

W tym samym roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał 3 rekomendacje o charakterze negatywnym. Dotyczyły one objęcia refundacją produktów leczniczych Hyrimoz® (adalimumab), Taltz® (iksekizumab) oraz Xeljanz® (tofacytynib).

Dodatkowo Prezes AOTMiT dwukrotnie negatywnie odpowiedział na wniosek dotyczący objęcia finansowaniem produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab), uzasadniając odpowiedź faktem, że proponowany program lekowy nie jest zgodny ze znalezionymi wytycznymi i umożliwia inne niż zalecane stosowanie SEK.

Prezes AOTMiT również w 2016 roku uznał za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Otezla® (apremilast) ze względu na brak wiarygodnych danych naukowych na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej.

Wnioskowano również o objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)*”. Rada Przejrzystości wnioskowaną zmianę uznała za zasadną, natomiast Prezes AOTMiT wydał opinię o charakterze negatywnym.

Najstarsze dostępne rekomendacje z 2013 roku przedstawiają pozytywną opinię Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i uznanie za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach rozszerzenia finansowanego programu „*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej.

Szczegółowy opis odnalezionych dokumentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4.

Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla upadacytynibu stosowanego w leczeniu chorych na ŁZS

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy B.35	Opinia Rady Przejrzystości, 2019	Pozytywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian polegających na ujednoczeniu czasu oceny monitorowania oraz skuteczności leczenia dla wszystkich leków w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M 07.3)”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W aktualnym opisie programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” zaleca się monitorowanie terapii sekukinumabem po 120 i 210 dniach, a ocenę odpowiedzi na leczenie po 4 i 7 miesiącach. W przypadku pozostałych produktów leczniczych okresy te wynoszą odpowiednio 3 i 6 miesięcy. Zakres proponowanych zmian obejmuje zmianę czasu monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla wszystkich leków stosowanych w programie na odpowiednio 3 i 6 miesięcy.</p> <p>W kontekście proponowanych zmian w aktualnym programie B.35 należy odnotować, iż lek sekukinumab jest również refundowany w ramach innego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”, zgodnie z którym terapię sekukinumabem należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 4 i 7 miesiącach od podania pierwszej dawki. W tym przypadku zmiany nie zostały zaproponowane.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości, 2017	Pozytywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie lekowym „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ministerstwo Zdrowia proponuje wprowadzenie szeregu zmian do programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o</p>

				<p>przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Według zgodnej opinii Konsultanta Krajowego ds. reumatologii oraz dermatologii i wenerologii oraz przedstawicieli właściwego krajowego medycznego towarzystwa naukowego – Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego – proponowane zmiany są wartościowe, gdyż zawierają odniesienia do charakterystyk produktów leczniczych, które będą stosowane w ramach programu lekowego, uwzględniają krajowe i międzynarodowe wytyczne dotyczące sposobu leczenia przedmiotowej choroby, a w sytuacjach wyjątkowych dają lekarzom prowadzącym możliwość podejmowania niezbędnych decyzji dotyczących chorych wymagających szczególnego postępowania. Proponowane zmiany nie zawierają preferencji dotyczących żadnego konkretnego produktu leczniczego, ale spowodują rozszerzenie populacji objętej leczeniem w ramach przedmiotowego programu lekowego, w szczególności przy zastosowaniu leków biologicznych. Brak odpowiednich analiz HTA uniemożliwia sformułowanie konkretnej prognozy dotyczącej kosztów, jakie będą się z tym wiązały dla płatnika publicznego, które mogą być duże. Rada uważa za konieczne dokonanie oceny konsekwencji finansowych zmian w programie po upływie roku.</p>
Adalimumab	Rekomendacja Prezesa, 2019	Negatywna	<p>Czynne i postępujące ŁZS, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.</p>	<p>Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyrimoz® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze; • Hyrimoz® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem <p>we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu (ADA) u pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów przeprowadzono na podstawie kilkunastu badań pierwotnych, w tym 3 RCT.</p>

				<p>Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA dla populacji C, czyli chorych wykluczonych z Programu lekowego B.35 na skutek zbyt długiego czasu leczenia lub utrzymującej się odpowiedzi na leczenie. Należy zauważyć, że populacja C stanowi dużą część docelowej populacji, w której produkt leczniczy Hyrimoz® ma być stosowany po objęciu refundacją, a wnioskowanie na podstawie odnalezionych dowodów naukowych dla tej grupy pacjentów w zasadzie jest niemożliwe. Należy także podkreślić, że zmiana kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz® pociągnie za sobą zmiany w kształcie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, tj. inne niż Hyrimoz® leki zawierające adalimumab finansowane aktualnie ze środków publicznych (Humira®, Amgevita®, Imraldi®) nie będą mogły być dalej finansowane w ramach programu lekowego w przypadku zmiany kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz®. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie dla leku Hyrimoz® nie precyzuje, ile leków musi być nieskuteczne przed zastosowaniem u pacjenta adalimumabu (co oznacza, że wystarczy nieskuteczność jednego leku), może się okazać, że w przypadku konieczności zmiany ADA na inny inhibitor czynnika martwicy nowotworów (ITNF -α) pacjent może mieć utrudniony dostęp do dalszego leczenia, ponieważ nie będzie spełniał kryteriów włączenia do PL B.35.</p>
Iksekizumab	Rekomendacja Prezesa, 2019	Negatywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. W ramach oceny Agencji uwzględniono badania wtórne – 3 przeglądy systematyczne (Wu 2018, Dressler 2019 i Lu 2019) porównujące terapie stosowane w ŁZS. Zgodnie z metaanalizą 2019 rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości</p>

				<p>powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wykazało, że iksekizumab jest najmniej skuteczną w odniesieniu do ACR20 substancją spośród wszystkich aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.35. Przy czym należy podkreślić, że nie wszystkie różnice były istotne statystycznie.</p> <p>W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii iksekizumabem. Podczas terapii iksekizumabem zdarzenia niepożądane zaraportowano u prawie 70% chorych.</p>
Tofacytinib	Rekomendacja Prezesa, 2019	Negatywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz® (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg., w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tofacytinibu u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD) przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego skuteczności tofacytinibu (TOF) z adalimumabem w ramach badania <i>OPAL Broaden</i>. Jednakże w ww. badaniu adalimumab stanowił dodatkową aktywną kontrolę, zatem badanie nie zostało zaprojektowane na wykazanie różnic między TOF i ADA, co może wpływać na wiarygodność wnioskowania. Ponadto wnioskodawca dokonał porównania pośredniego TOF z aktywnymi komparatorami (adalimumabem, certulizumabem pegol, sekukinumabem, golimumabem, infliksymabem, etanerceptem) w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 oraz zmiany wyniku HAQ-DI. Należy zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie ww. badań jest ograniczone, głównie z uwagi na fakt, iż badania włączone do analizy klinicznej wykazują się znaczną heterogenicznością m.in. w zakresie liczby i charakterystyki pacjentów, czy też okresów obserwacji/leczenia w uwzględnionych badaniach. Dodatkowym ograniczeniem</p>

				<p>porównania TOF z aktywnymi komparatorami jest jego pośredni charakter. W ramach analizy klinicznej odnaleziono także badania wtórne - metaanalizy sieciowe (<i>Gladman 2018c</i> i <i>Lu 2019</i>). Wyniki metaanaliz są zbieżne z wynikami porównania pośredniego z badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i wskazują, iż tofacytynib może być gorszy od niektórych leków z grupy inhibitorów TNF w leczeniu ŁZS.</p>
Sekukinumab	Rekomendacja Prezesa, 2017	Negatywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, w ramach programu lekowego "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD – 10, L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)".</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.</p> <p>Najnowsze rekomendacje europejskie EULAR 2015 pozycjonują SEK jako opcję terapeutyczną u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na co najmniej jeden konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby, u których terapia inhibitorem TNF-α nie jest wskazana. U pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-α. Proponowany program lekowy nie jest natomiast zgodny ze znanymi wytycznymi i umożliwia inne niż zalecane stosowanie SEK.</p>
	Rekomendacja Prezesa, 2017	Negatywna	ŁZS o przebiegu agresywnym z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, w ramach programu lekowego "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)".</p> <p>Uzasadnienie:</p>

				Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne międzynarodowe, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.
Apremilast	Rekomendacja Prezesa, 2016	Negatywna	aktywne ŁZS u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otezla® (apremilast), tabl. powł. 30mg, • Otezla® (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30mg <p>we wskazaniu: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że refundacja na wnioskowanych warunkach nie jest zasadna. Brak jest wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności apremilastu względem inhibitorów TNF-α, a wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na mniejszą skuteczności produktu leczniczego Otezla® dla większości punktów końcowych oraz częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów przyjmujących apremilast niż u pacjentów leczonych lekami biologicznymi.</p>
Certolizumab pegol	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2016	Pozytywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD – 10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3), w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie:</p>

				<p>We wszystkich odnalezionych wytycznych towarzystw naukowych zaleca się stosowanie leków biologicznych - inhibitorów TNF-α u pacjentów z aktywnym obwodowym ŁZS, po nieuzyskaniu wystarczającej odpowiedzi na leki modyfikujące przebieg choroby. Cimzia® (cetrolizumab) ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-α, który jest kluczową cytokiną prozapalną odgrywającą zasadniczą rolę w procesach zapalnych.</p>
	Rekomendacja Prezesa, 2016	Negatywna	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol, CZP), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki 200 mg, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ŁZS stwierdza, że w większości porównań pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF-α, dla wielu punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na mniejszą skuteczność certolizumabu, a tylko dla jednego porównania, w jednym punkcie końcowym, dla jednej dawki CZP wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich, zwłaszcza w przypadku wysokiej heterogeniczności uwzględnionych w nim badań, nie można jednoznacznie wnioskować o mniejszej skuteczności ani o równoważności certolizumabu nad terapiami alternatywnymi, które obecnie są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce.</p>
	Rekomendacja Prezesa, 2015	Pozytywna warunkowa	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki 200 mg, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu</p>

				<p>agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii.</p> <p>Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p>
Golimumab	Rekomendacja Prezesa, 2013	Pozytywna warunkowa	ŁZS o przebiegu agresywnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simponi® (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; • Simponi® (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz; <p>w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p>

				Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNFalfa.
--	--	--	--	---

5. Uzasadnienie wyboru komparatora

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono zaleceń dotyczących zastosowania upadacytynibu w leczeniu ŁZS. Należy jednak zauważyć, iż odnalezione wytyczne zostały opublikowane najpóźniej w 2019 roku natomiast upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu ŁZS w 2021 roku.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu aktywnej i ciężkiej postaci ŁZS (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla upadacytynibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- **adalimumab;**
 - **certolizumab pegol;**
 - **etanercept;**
 - **golimumab;**
 - **infliksymab;**
 - **iksekizumab;**
-

-
- **sekukinumab;**
 - **tofacytynib.**
-

6. Komparatory

Hyrimoz® (adalimumab)

Produkt leczniczy Hyrimoz® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 lipca 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Sandoz GmbH. Produkt leczniczy Hyrimoz® dostępny jest w postaci przezroczystego do lekko opalizującego, bezbarwnego do bladożółtego roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (20 mg roztworu – każda ampułko-strzykawka 0,4 ml (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg ADA; 40 mg roztworu – każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg ADA) lub we wstrzykiwaniu (40 mg roztworu – każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg ADA).

Cimzia® (certolizumab pegol)

Produkt leczniczy Cimzia® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 01 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma UCB Pharma S.A. Produkt leczniczy Cimzia® dostępny jest w postaci klarownego do opalizującego, bezbarwnego do żółtego roztworu do wstrzykiwań o pH około 4,7. Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml.

Enbrel® (etanercept)

Produkt leczniczy Enbrel® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 03 lutego 2000 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG. Produkt leczniczy Enbrel® dostępny jest w postaci białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Simponi® (golimumab)

Produkt leczniczy Simponi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 01 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen Biologics B.V. Produkt leczniczy Simponi® dostępny jest w postaci klarownego do lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (roztwór 50 mg – jedna ampułko-strzykawka 0,5 ml zawiera 50 mg GOL) lub we wstrzykiwaczu SmartJect (roztwór 50 mg – jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg GOL).

Remsima® (infliksymab)

Produkt leczniczy Remsima® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10 września 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celltrion Healthcare Hungary Kft. Remsima® dostępna jest w postaci białego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jedna fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Taltz® (iksekizumab)

Produkt leczniczy Taltz® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 kwietnia 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. Produkt leczniczy Taltz® dostępny jest w postaci przejrzystego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do wstrzykiwań. Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mg iksekizumabu w 1 ml.

Cosentyx® (sekukinumab)

Produkt leczniczy Cosentyx® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15 stycznia 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Cosentyx® dostępny jest w postaci białego proszku (zbity liofilizat) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka z proszkiem zawiera 150 mg sekukinumabu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 150 mg sekukinumabu.

Xeljanz® (tofacytynib)

Produkt leczniczy Xeljanz® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 marca 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG. Produkt leczniczy Xeljanz® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych 5 mg (biała, okrągła tabletko o średnicy 7,9 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 5” po drugiej stronie) oraz 10 mg (niebieska, okrągła tabletko o średnicy 9,5 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 10” po drugiej stronie).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 5.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Hyrimoz® (adalimumab), Kod ATC: L04AB04	26 lipca 2018 r. Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.	Produkt leczniczy Hyrimoz® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> • aktywne i postępujące łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. 	Zalecana dawka to 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Produkt leczniczy Hyrimoz® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.105.; • Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Cimzia® (certolizumab pegol), Kod ATC: L04AB05	01 października 2009 r. Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A.	Produkt leczniczy Cimzia® ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia® w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α , ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β).	Produkt leczniczy Cimzia® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów w skojarzeniu z metotreksatem, u dorosłych chorych, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. 	Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca u dorosłych wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej: 400 mg co 4 tygodnie. Podanie tylko we wstrzyknięciu podskórnym (udo lub brzuch), wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml).	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy: B.33., B.35., B.36., B.47., B.82.; • Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Enbrel® (etanercept), Kod ATC: L04AB01	03 luty 2000 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.	Produkt leczniczy Enbrel® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> leczenie aktywnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. 	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Enbrel® to dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu. Produkt leczniczy Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Program lekowy: B.33., B.35., B.36., B.47., B.82.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Simponi® (golimumab), Kod ATC: L04AB06	01 października 2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V.	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przelbionowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.	Produkt leczniczy Simponi® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem), kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD była niewystarczająca. 	Produkt leczniczy Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała >100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Podanie podskórne.	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Program lekowy: B.33., B.35., B.36.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Remsima® (infliksymab), Kod ATC: L04AB02	10 września 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion	Infliksymab jest chimerycznym ludzkomyśim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα) ale	Produkt leczniczy Remsima® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego zapalenia 	Zalecana dawka to 5 mg/kg mc. Po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a następnie co 8 tygodni.	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Program lekowy: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.55.;

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Healthcare Hungary Kft.	nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).	stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami DMARD była niewystarczająca (w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem).	Podanie w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny.	<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Taltz® (iksekizumab), Kod ATC: L04AC13	25 kwietnia 2016 r. Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V.	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy IgG4, które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.	<p>Produkt leczniczy Taltz® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami DMARD albo nie tolerują takiego leczenia (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem). 	<p>Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</p> <p>Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Program lekowy: B.35., B.47.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Cosentyx® (sekukinumab), Kod ATC: L04AC10	15 stycznia 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, IL-17A. Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w	<p>Produkt leczniczy Cosentyx® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD jest niewystarczająca (w monoterapii lub w 	<p>Zalecana dawka wynosi 150 mg początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.</p> <p>Podanie podskórne. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p>

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.	skojarzeniu z metotreksatem).	wstrzykiwań wymaga rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu).	
Xeljanz® (tofacytynib), Kod ATC: L04AA29	22 marca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową oraz interferonową typu I i II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.	Produkt leczniczy Xeljanz® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem DMARD (w skojarzeniu z metotreksatem). 	Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę. Dawki tej nie należy przekraczać. Podanie doustnie niezależnie od posiłku.	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Program lekowy: B.33., B.35., B.55.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

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

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

- odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);
- remisja choroby;
- nawrót choroby;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI);
- ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*);
- ocena zapalenia palców (*dactylitis*);
- nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);
- nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);
- profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

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

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenia MZ 2021]* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2 [Higgins 2021].

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

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

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

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2 [Higgins 2021].

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

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

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.35</i> .	Niezgodna z kryteriami włączenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Do programu B.35 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby;</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.35</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab - 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym; • certolizumab pegol - zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; • etanercept - dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu; • golimumab - w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach; • infliksymab - 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni; • iksekizumab - 160 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. • sekukinumab – chorzy z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF alfa, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U pozostałych chorych zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch 	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg;</p> <ul style="list-style-type: none"> • tofacyty nib - 5 mg podawane dwa razy na dobę. <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo (badania kontrolowane PLC); • lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej) 	Inne niż wymienione
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); • remisja choroby; • nawrót choroby; • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); • ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>); • ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); • nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); • nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); • profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Do metaanalizy włączano badania z okresem obserwacji 12-16 tygodni. Okresy te odpowiadają indukcji odpowiedzi na leczenie określonej w Programie lekowym i odpowiednich ChPL dla poszczególnych leków.</p>	
Metodyka	<p>Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)⁷.</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p> <p>Publikacje w języku polskim i angielskim. Publikacja pełnotekstowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, przeglądy systematyczne); • opracowania poglądowe; • badania jednoramiennie (w tym przedłużenia badań z grupą kontrolną w których wszystkich chorych stosowali tylko interwencję (brak fazy przedłużonej dla grupy kontrolnej)); • badania nierandomizowane; • abstrakty konferencyjne; • badania dotyczące maksymalnej tolerowanej dawki / badania zwiększania dawki; • badania toksyczności związanej z ograniczeniem dawki; • badania farmakokinetyki / mechanizmu leczenia;

⁷ Badania musiały mieć przynajmniej pojedyncze zaślepienie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none">• badania przypadków i serie przypadków, które nie mają na celu porównania skuteczności klinicznej;• badania obserwacyjne;• komentarze;• publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

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

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla upadacytyribu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne:

- *SELECT-PsA 1*;
- *SELECT-PsA 2*.

Badanie wymienione powyżej najprawdopodobniej będzie mogło stanowić podstawę Analizy klinicznej dla wnioskowanej technologii medycznej. Ze względu na brak bezpośredniego porównania względem komparatorów stanowiących praktykę kliniczną w Polsce w ramach

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Analizy klinicznej najprawdopodobniej niezbędne będzie wykonanie porównania pośredniego lub też wyodrębnienie takiego porównania z metaanalizy sieciowej.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq™ (upadacytyrib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)* (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Rinvoq™ względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [Ustawa 2011]* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r. [Rozporządzenie MZ 2021]*.

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

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

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

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rinvoq™ (upadacytyrib) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego

zapalenia stawów, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)* (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Rinvoq™ nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego*.

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

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

10. Załączniki

10.1. Projekt Programu lekowego

Załącznik B.35.

LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib, upadacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją leku w tym programie Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR / GRAPPA / ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (z wyłączeniem testu lateksowego);</p> <p>2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem lub upadacytynibem - morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</p> <p>3) płytki krwi (PLT);</p> <p>4) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p>

<p>wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby,</p> <p>c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</p> <p>a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,</p> <p>b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</p> <p>c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</p> <p>d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</p> <p>e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.</p> <p>4) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:</p>	<p>dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p>	<p>6) aminotransferaza alaninowa (ALAT);</p> <p>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anti-HCV;</p> <p>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem lub upadacytynibem;</p> <p>15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>16) EKG z opisem;</p> <p>17) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitis - u pacjentów z postacią osiową.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) Monitorowanie terapii - po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc)</p>
---	---	---

<p>1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz – liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz – ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz – ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>albo</p> <p>2) wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 3,2 <p>albo</p> <p>3) wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS – większa niż 2,4. 		<p>od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem lub upadacytynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AlAT; f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem lub upadacytynibem <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe</p>
--	--	---

<p>4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – PASI większe niż 10 oraz – DLQI większe niż 10 oraz – BSA większe niż 10 <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniastych niż określono w pkt1 ppkt 4;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków</p>		<p>ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

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

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

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

7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne, tofacytynibem lub upadacytynibem.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.

3. Adekwatna odpowiedź na leczenie

1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:

a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:

- po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,
- po 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,

b) wg DAS 28 lub DAS:

- po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$,
- po 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika $DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$;

2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:

- a) po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50% lub \geq 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub \geq 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,
- b) po 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI $<$ 3 albo ASDAS $<$ 1,3.

4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną

- 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
 - a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.
- 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, tofacytynibu i upadacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.
- 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.

4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.

5. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;
- 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;
- 3) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

6. Czas leczenia w programie

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.
- 3) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody

Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii w ramach programu.

7. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego, tofacytynibu lub upadacytynibu, zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do programu, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.
- 3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

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

10.2.1. Kryteria ACR

Kryteria ACR, przeznaczone do oceny chorych na RZS, uznano również za adekwatne w ocenie chorych na ŁZS [Kavanaugh 2006]. Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:

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

Poprawa kliniczna i remisja choroby są również oceniane skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70% [Krajewska-Włodarczyk 2012]. Jako najmniejszą, istotną klinicznie zmianę wyniku dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].

10.2.2. Kryteria PsARC

Kryteria PsARC obejmują ogólną ocenę chorego dotyczącą aktywności choroby i ogólną ocenę lekarza dotyczącą aktywności choroby ocenianych w pięciostopniowej skali Likerta (gdzie 1 = brak aktywności, 2 = łagodna, 3 = umiarkowana, 4 = duża, 5 = bardzo duża) oraz ocenę bólu stawów (w całkowitym indeksie oceniającym 68 lub 78 stawów) i obrzęku stawów (w całkowitym indeksie oceniającym 66 lub 76 stawów) w skali czteropunktowej (od 0 do 3 pkt) [Krajewska-Włodarczyk 2012, Kavanaugh 2006]. Za odpowiedź na leczenie przyjmuje się poprawę o jeden punkt w ocenie aktywności przez chorego i lekarza oraz zmniejszenie o 30% lub więcej w ocenie bólu i obrzęku stawów. Warunki odpowiedzi są spełnione, gdy chory osiąga poprawę w 2 z 4 ocen, w tym, co najmniej jedna dotyczy bólu lub obrzęku stawów [Krajewska-Włodarczyk 2012, Kavanaugh 2006]. Kryteria PsARC pozwalają jedynie na ogólną

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

10.2.3. Kwestionariusz DLQI

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

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

10.2.4. Kwestionariusz FACIT-F

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

Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych. Ocena nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności jest samodzielnie wykonywana przez chorego. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4 pkt., przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o mniejszym zmęczeniu u chorego [FACIT].

Kwestionariusz FACIT-F został zwalidowany w grupie chorych na ŁZS w badaniu prowadzonym w Toronto. Wykazano dobrą korelację kwestionariusza ze skalą oceny zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*), wykazując wysoką wewnętrzną spójność,

wiarygodność metodą testu powtórnego, a także spójność kryteriów oraz walidacji konstrukcji [Wong 2012].

10.2.5. Kwestionariusz HAQ

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

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

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

10.2.6. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Polska wersja kwestionariusza została zwalidowana w grupach chorych kardiologicznych oraz chorych leczonych w Klinice Nerwic w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- funkcjonowanie fizyczne;
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego;
- dolegliwości bólowe;
- ogólne poczucie zdrowia;
- witalność;

- funkcjonowanie społeczne;
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;
- poczucie zdrowia psychicznego [Tylka 2009].

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

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

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

10.2.7. Skala PASI

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

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

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

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

10.2.8. Skala VAS

10.2.8.1. Ocena nasilenia bólu

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

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

10.2.8.2. Ocena aktywności choroby przez chorego lub przez lekarza

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

10.2.9. Wskaźnik BSA

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

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

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

10.2.10. Wskaźnik DAS

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

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

Wskaźnik DAS-28 obliczany jest na podstawie wzoru:

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

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

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

11. Spis tabel

Tabela 1. Podtypy ŁZS w zależności od stopnia nasilenia choroby	19
Tabela 2. Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji.....	30
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq® (upadacytynib)	54
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla upadacytynibu stosowanego w leczeniu chorych na ŁZS	60
Tabela 5. Charakterystyka komparatorów	72
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA).....	79
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystość nr 136/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tauredon®</i> , 2013, 1-4
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., <i>Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy</i> , Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2) : 126-131
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., <i>The Stanford Health Assessment Questionnaire : Dimensions and Practical Applications</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1 : 20 : 1-6
CADTH 2018	CADTH Common drug review, <i>Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz)</i> , August 2018, 1-111
ChPL Anapran EC®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anapran EC® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Anapran_EC_tabl_dojeit_250mg.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Arava®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava® http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Leflunomide_medac_15mg.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid® http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Cyclaid_kaps_mk_50_mg_16879.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Diclac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diclac_roztw_do_wstrzyk_domies_25_mg_ml_75_mg_3_ml.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Diprophos®	Charakterystyka produktu leczniczego Diprophos® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Encorton_tabl_1mg.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Ibuprofen Hasco®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Hasco® http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Ibuprofen_Hasco_kaps_mk_200_mg_17862.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Ketoprofen-SF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoprofen-SF® http://leki.urpl.gov.pl/files/29_KetoprofenSF50mgml.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Kyntheum®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyntheum® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Medrol_tabl_16mg.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Meloxicad®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meloxicad® http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Meloxicad_tabl_15_mg_11985.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Orencia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Otezla®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/anx_130395_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Polcortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon® http://leki.urpl.gov.pl/files/42_Polcortolon.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-a-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-a-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN® http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® http://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/product/pdf/stelara_chpl_14.09.17_ii058.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz® https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/xeljanz_annexes_approved_27.06.2019_c_hpl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
FACIT	FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, https://www.facit.org/facitorg/questionnaires (data dostępu : 30.03.2021 r.)
Gottlieb 2008	Gottlieb A., MD, Korman N.J., MD, Gordon K.B. i in., <i>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics</i> , J Am Acad Dermatol 2008, (58): 851-864
GUS 2018	GUS, Baza demografia, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (data dostępu: 30.02.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Hawker 2011	Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., <i>Measures of Adult Pain</i> , Arthritis Care & Research 2011, 63 (11): 240-252
Helliwell 2005	Helliwell P., Taylor W., <i>Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2005;64:ii3-ii8
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2</i> (updated February 2021). Cochrane, 2021. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 23.03.2021 r.)
Husni 2017	Husni E. M., Merola J. F., Davin S. <i>The psychosocial burden of psoriatic arthritis</i> Psychosocial burden in PsA. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017
Kavanaugh 2006	Kavanaugh A., Fransen J., <i>Defining remission in psoriatic arthritis</i> , Clin Exp Reumatol 2006, 24 (Suppl 43): S83-S87
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 30.02.2021 r.)
Krajewska-Włodarczyk 2012	Krajewska-Włodarczyk M., <i>Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów</i> , Poznań 2012, 1-129
Lee 2010	Lee S., Mendelson A., Sarnes E. <i>The Burden of Psoriatic Arthritis A Literature Review from a Global Health Systems Perspective</i> . P&T, 2010 (35) 680-690
Malinowski 2016	Malinowski K., Kawalec P., <i>Koszty utraconej produktywności pacjentów z zapalnymi schorzeniami stawów w Polsce</i> , 2016, 1-18
Matusiak 2012	Matusiak Ł., Szepietowski J., <i>Jakość życia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem</i> , Przegl Dermatol 2012, 99, 637–646
Mease 2005	Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Tylor W.J., <i>Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials</i> , Ann Rheum Dis 2005, 64 (Suppl II) 49-54
Mease 2017a	Mease P.J., Karki C., Palmer J.B. i in., <i>Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry</i> , J Rheumatol First Release 2017, 44 (8): 1151-1158
MSD 1995	MSD MANUAL Urban nd Partner reed. Robert Berkow, Wrocław 1995
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA199]</i> , 2010. https://www.nice.org.uk/guidance/ta199 (data dostępu: 30.02.2021 r.)
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 dzień 1 marca 2021 r.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sobczyk 2018	Sobczyk K., Woźniak-Holecka J., Holecki T. i in., <i>Regionalny program rehabilitacji osób z zapalnymi chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2019-2022</i> , Katowice 2018, 1-61
Sokolik 2015	Sokolik R., <i>Poradnik dla pacjentów – Łuszczycowe zapalenie stawów</i> , 2015, 1-36
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustołowicz W., <i>Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego</i> , Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
Stanowisko 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, 2009 1-3
Szczeklik 2018	Gajewski P., <i>Interna Szczeklika</i> , Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Tylka 2009	Tylka J, Piotrowicz R., <i>Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska</i> . Kardiologia Polska 2009, 67: 1166-1169
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Veale 1994	Veale D., Rogers S. Fitzgerald O., <i>Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis.</i> , Br J Rheumatol. 1994 Feb;33 (2):133-8
Wong 2012	Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., <i>Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis.</i> Int J Rheumatol. 2012; 2012: 839425
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR NPF 2018	American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation, <i>American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis</i> , Arthritis & Rheumatology 2018, Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5–32
EULAR 2019	European League Against Rheumatism, <i>EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update</i> , Ann Rheum Dis 2020;79:700–712
GRAPPA 2015	Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., i in., <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis</i> , 2015
ORP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2019 z dnia 22 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzania zmian w programie lekowym B.35.</i> , 2019, 1-2
ORP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 7/2017 z dnia 16 stycznia 2017 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzania zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.35.</i> , 2017, 1-2
PSR 2015	Portuguese Society of Rheumatology, <i>Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis – 2015 update</i> , acta reumatol port. 2015;40:275-290
RP 2019a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 109/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 12 grudnia 2019 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze; Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem, we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.</i> , 2019, 1-22
RP 2019b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 64/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 sierpnia 2019 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”</i> , 2019, 1-255
RP 2019c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 65/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 sierpnia 2019 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 szt., w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”</i> , 2019, 1-23
RP 2017a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 39/2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 czerwca 2017 r. w sprawie objęcia</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	refundacją produktu leczniczego Cosentyx, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-wstrzykawki albo wstrzykiwacze, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, 2017, 1-14
RP 2017b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 40/2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 czerwca 2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-wstrzykawki albo wstrzykiwacze, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF- alfa (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, 2017, 1-17
RP 2016a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 66/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 października 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Otezla (apremilast) we wskazaniu: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi, 2016, 1-17
RP 2016b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 35/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 czerwca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimiza (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawkę w opakowaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, 2016, 1-16
RP 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 5/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 stycznia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimiza (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawkę w opakowaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem”, 2015, 1-13
RP 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 90/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawkę; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, 2013, 1-7
SRP 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2016 z dnia 20 czerwca 2016 roku w sprawie oceny leku Cimiza (certolizumab pegol) kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym, 2016, 1-2
SIR 2017	Marchesoni A., Olivieri I., Salvarani C. i in., Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology, Clinical and Experimental Rheumatology 2017, 35 (6): 991-1010
SSR 2018	Torre Alonso J.C., del Campo Tetecha P.D., Almodovar R. i in., Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on Treatment and Use of Systemic Biological and Non-biological Therapies in Psoriatic Arthritis, Reumatol Clin 2018, 14 (5): 254-268
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatologia 2016; supl. 1: 22–25