



IGNORANTIA NOCET

Tremfya[®] (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą

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:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 7.06.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 7 czerwca 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.24.2022.KDe.2 z dnia 31 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 marca 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Koncepcja analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Opis leczenia • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis wyboru komparatorów • Opis spodziewanych efektów drowotnych • Opis rodzajów i jakości dowodów • Opis kierunków analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Opis leczenia • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis interwencji • Wybór populacji docelowej • Oszacowanie liczebności populacji • Opis komparatorów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Opis leczenia • Wyszukiwanie i opis wytycznych rekomendacji • Opis interwencji • Opis komparatorów

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny – łuszczycę plackowata.....	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę.....	14
3.4. Rozpoznanie	16
3.4.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	18
3.4.2. Rokowanie i powikłania	19
3.4.3. Monitorowanie postępów choroby	20
3.4.4. Epidemiologia i obciążenie chorobą	21
3.5. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.5.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	35
4. Interwencja.....	44
4.1. Charakterystyka guselkumabu	44
4.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji dotyczące finansowania guselkumabu	
48	
5. Komparatory	57

5.1. Wybór komparatorów	57
5.2. Charakterystyka komparatorów	58
6. Efekty zdrowotne.....	65
7. Rodzaj i jakość dowodów	68
8. Kierunki analiz – PICOS	69
9. Załączniki	72
9.1. Zestawienie rekomendacji AOTMiT	72
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	83
10. Spis tabel	84
11. Bibliografia.....	85

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD-NPF	Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy Plackowatej
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
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologów
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
bDMARDs	ang. <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
BIM	Bimekizumab
BRO	Brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDLQI	ang. <i>The Children's Dermatology Life Quality Index</i> – Wskaźnik Jakości Życia w Dermatologii Dziecięcej
CERT	Certolizumab pegol
CHO	ang. <i>chinese hamster ovary</i> – jajniki chomika chińskiego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne
CYKLO	Cyklosporyna
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	Etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSD	Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne

Skrót	Rozwinięcie
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Guselkumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGA	ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badaczy
IgG	immunoglobulina G
IKS	Iksekizumab
IL	Interleukina
INF	Infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
Limfocyty Tc	limfocyty T cytotoksyczne
Limfocyty Th	subpopulacja limfocytów T pełniących funkcje związane z pobudzaniem odpowiedzi odpornościowej
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
mAb	ang. <i>monoclonal antibody</i> – przeciwciało monoklonalne
MET	Metotreksat
MHC	ang. <i>Major Histocompatibility Complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MSKChIPZ	kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NChZJ	Nieswoiste choroby zapalne jelit
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Narodowe Centrum Farmakoekonomiki
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych

Skrót	Rozwinięcie
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> – program świadczeń farmaceutycznych
PFP	ang. <i>pre-filled pen</i> - wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony
PFS	ang. <i>pre-filled syringe</i> - ampułko – strzykawka
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia)
RIS	Ryzankizumab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – pod skórnie
SEK	Sekukinumab
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TIL	Tyldrakizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworowej
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
UVB	Krótkofalowe promieniowanie ultrafioletowe
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Łuszczycza plackowata jest przewlekłą, nawracającą, mediowaną przez układ immunologiczny, niezakaźną chorobą skóry o charakterze zapalno-proliferacyjnym oraz o trudnym do przewidzenia przebiegu.






Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.


Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Tremfya®.

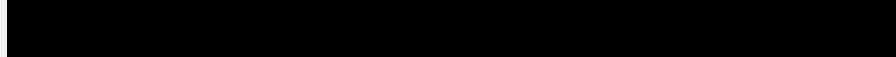
Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

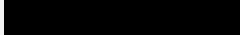
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

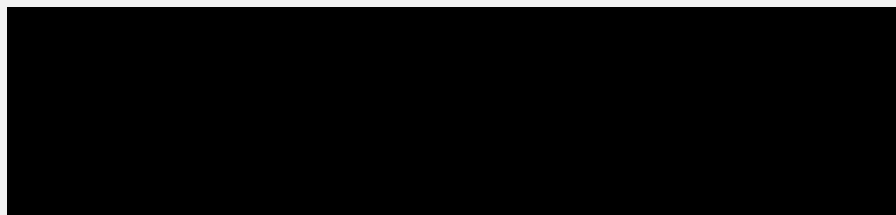
Celem leczenia łuszczycy plackowatej   jest redukcja nasilenia skórnych objawów łuszczycowych definiowana jako odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 oraz PASI 100. Istnieje silna korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie a ich jakością życia. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości ich życia. Wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak np. ŁZS, depresja, otyłość czy zespół metaboliczny.

Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych, leczenie przewlekłej łuszczycy  nadal pozostaje wyzwaniem klinicznym ze względu na relatywnie niskie odsetki chorych, u których udaje się osiągnąć efekt zdrowotny co najmniej w postaci PASI 90.

Leczenie biologiczne dla chorych na łuszczycę plackowatą w Polsce dostępne jest w ramach Programu lekowego, który obejmuje zbiór substancji o zróżnicowanych mechanizmach działania. Należy jednak zauważyć, że pomimo szerokiego zakresu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych, w rzeczywistości w przypadku chorych 



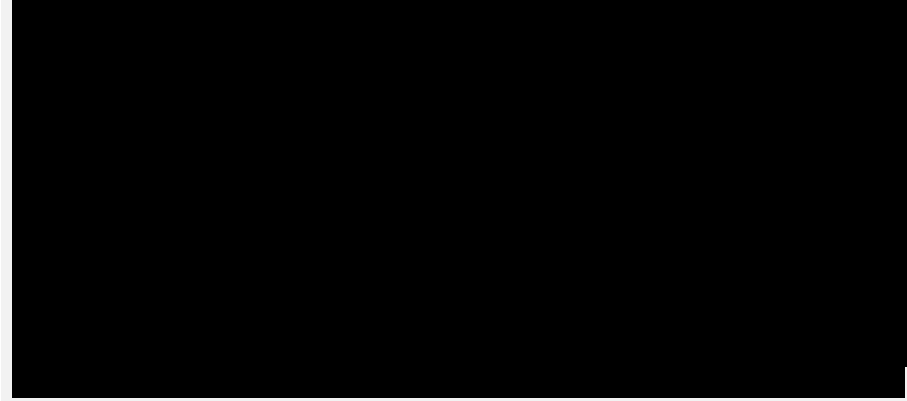
 co stanowi znaczne ograniczenie dostępności do leczenia dla tej grupy chorych.



Stanowi to istotny problem kliniczny ze względu na przewlekły charakter

choroby oraz inne przewlekłe choroby współistniejące (np. ŁZS, depresję, zespół metaboliczny, otyłość). Dla tych chorych każdorazowe zaostrzenie choroby będące skutkiem czasowego przerwania leczenia w ramach Programu lekowego związane jest również z pogorszeniem chorób współistniejących.

Zarówno chorzy na łuszczycę, jak i eksperci kliniczni oczekują

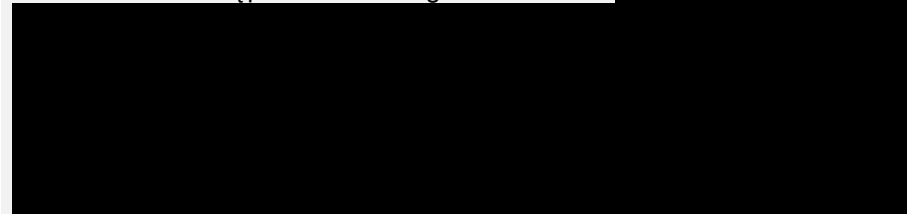


Co więcej, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, nie istnieją jakiegokolwiek kliniczne przesłanki uzasadniające to różnicowanie. Z klinicznego punktu widzenia wszystkie leki powinny być refundowane na takich samych zasadach,



Jak wskazują dostępne badania, dominującym szlakiem zapalnym w patogenezie łuszczycy jest szlak Th17/IL-23. Prowadzi on do wydzielania IL-22, TNF- α , IL-17 i w konsekwencji do transkrypcji kluczowych mediatorów stanu zapalnego, objawiających się zmianami łuszczycowymi na skórze, dlatego też dostęp do leczenia hamującego szlaki zapalne na początkowych jego etapach (inhibitory IL-23. i IL-17.) w leczeniu łuszczycy plackowatej jest niezwykle istotny. Proces zapalny zaczyna się w obrębie skóry, jednak w czasie trwania choroby oraz w przypadku braku jej kontroli i prawidłowego leczenia, łuszczycy staje się chorobą ogólnoustrojową. Polscy eksperci kliniczni wskazali, że w związku z tym, że na odpowiedź na leczenie wpływ mają również stosowane wcześniej, nieefektywne terapie, wcześniejsze wprowadzenie leczenia będzie przekładać się na jego wyższą skuteczność.

Zarówno brak dostępu do leczenia guselkumabem



Jest to szczególnie istotne ze względu na przewlekły i obciążający charakter choroby jaką jest łuszczycy plackowata.

<p>INTERWENCJA</p>	<p>Guselkumab w dawce zgodnej ChPL Tremfya®, tj. stosowany w dawce 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 8 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.</p> <p>Guselkumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się selektywnie z wysoką swoistością i powinowactwem z IL-23, która wpływa na mediatory reakcji zapalnej. Selektywne blokowanie IL-23 prowadzi do normalizacji wytwarzania cytokin zapalnych.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Aktualnie w Programie lekowym dotyczącym leczenia łuszczycy plackowatej u dorosłych finansowane są takie leki jak inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT) oraz inhibitory interleukin: ustekinumab (UST), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS), tyltrakizumab (TIL), sekukinumab (SEK) oraz iksekizumab (IKS).</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] nie stanowiące komparatorów dla guselkumabu są ustekinumab, ryzankizumab, sekukinumab oraz iksekizumab.</p> <p>Lekami objętymi refundacją w populacji wnioskowanej dla guselkumabu, [redacted], stanowiącymi komparatory dla analizowanej interwencji są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT); 2) inhibitor IL-23: tyltrakizumab (TIL). <p>Dawkowanie leków zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla poszczególnych substancji.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); • odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); • aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Publikacje w językach: polskim i angielskim

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 Tremfya® (guselkumab) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

Aktualnie lek Tremfya® (guselkumab) jest refundowany w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim a czas leczenia guselkumabem w Programie ograniczony jest do 96 tygodni.

Raport HTA stanowi załącznik do wniosku refundacyjnego dotyczącego objęcia finansowaniem guselkumabu w ramach Programu lekowego [REDACTED]

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny – łuszczycą plackowatą

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Tremfya® jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego [ChPL Tremfya®].

Aktualnie guselkumab jest refundowany w Programie lekowym B.47, jednak jego zastosowanie jest ograniczone do łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim a czas leczenia wynosi maksymalnie 96 tygodni.

Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest

[REDAKTOWANE]

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Tremfya®*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycą (ang. *psoriasis*; ICD-10¹: L40.0) określa się przewlekłą, nawracającą, mediowaną przez układ immunologiczny, niezakaźną chorobą skóry o charakterze zapalno-proliferacyjnym oraz o trudnym do przewidzenia przebiegu, która dotyka około 2% światowej populacji [Gottlieb 2011, Wielowieyska-Szybińska 2012, Kamiya 2019].

Rozpowszechnienie tej choroby związane jest z rejonem geograficznym – w najmniejszym stopniu dotyczy populacji azjatyckiej i afrykańskiej, natomiast w przypadku populacji kaukaskich i skandynawskich może dotyczyć nawet 11% społeczeństwa [Kamiya 2019]. W populacji polskiej częstość występowania łuszczycy określa się na ok. 3% [MP 2022]. Występowanie łuszczycy obserwuje się z podobną częstością u obu płci, ponadto choroba ta może występować w każdym wieku [Wielowieyska-Szybińska 2012, MPZ 2019].

Etiologia łuszczycy jest złożona, a przebieg schorzenia oraz jego występowanie uzależnione jest od czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych [Jabłońska 2008, MP 2022].

Kliniczna klasyfikacja rodzajów łuszczycy obejmuje:

- **łuszczycę zwyczajną (plackowatą)** – występującą u około 80-90% chorych. Charakteryzuje się występowaniem rumieniowatych łusek o wielkości od jednego do kilku centymetrów, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry. Zmiany mogą pokrywać prawie całą powierzchnię ciała lub być ograniczone do pojedynczych łusek. Kształt zmian może być okrągły lub owalny, o nieregularnych brzegach. Najczęstsza lokalizacja zmian obejmuje skórę głowy, tułów, pośladki, kończyny, a szczególnie kolana i łokcie [Menter 2008, Rendon 2019]. Łuszczycy plackowata może przybrać postać:
 - mało i średnio nasiloną;
 - rozległą;
 - erytrodermiczną [Wielowieyska-Szybińska 2012];
- **łuszczycę krostkową** – występowanie neutrofilii w zmianach łuszczycowych jest typowe ze względu na zapalny charakter choroby, kiedy jednak w warstwie rogowej

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

naskórka zgromadzi się na tyle dużo neutrofilii, że są widoczne gołym okiem, rozpoznaje się łuszczycę krostkową, która może przybrać postać uogólnioną lub lokalną [Menter 2008, Rendon 2019];

- **łuszczycę paznokci** – dotyczy ponad połowy chorych z łuszczycą, może być schorzeniem współistniejącym z pozostałymi rodzajami łuszczycy, obejmując paznokcie dłoni (u 50% chorych) lub stóp (u 35% chorych). Cechują ją zmiany punktowe, rozwarstwienie płytki paznokcia, hiperkeratoza podpaznokciowa czy onycholiza [Menter 2008, Rendon 2019];
- **łuszczycę stawów** – u około 30% chorych w trakcie trwania choroby występują również objawy łuszczycowego zapalenia stawów;
- **łuszczycę odwróconą** – zwaną także łuszczycą zgięciową, charakteryzuje się niewielkimi nadżerkami i plamami rumieniowymi;
- **łuszczycę kropelkową** – zazwyczaj dotyczy dzieci lub młodzieży, często wywoływana przez zakażenie migdałków paciorkowcami grupy A. Około jedna trzecia chorych z łuszczycą kropelkową rozwinie łuszczycę plackowatą w czasie dorosłego życia;
- **łuszczycę skóry owłosionej głowy** – ostro odgraniczone, czerwone plamy lub tarczki pokryte srebrzystymi łuskami mogą wychodzić poza owłosioną skórę głowy (na czoło, kark i uszy). Zmianom towarzyszy świąd;
- **łuszczycę twarzy** – wywołuje dyskomfort i poczucie stygmatyzacji znacznego stopnia;
- **łuszczycę rąk i stóp** – charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, zmiany łuszczycowe na dłoniach i podszwach mogą towarzyszyć łuszczycy o innej lokalizacji, ale mogą być również jedyną manifestacją choroby;
- **łuszczycę wieku dziecięcego** [PTD 2020, część I, Rendon 2019, MP 2022].

3.3. Etiologia i patogeneza

Łuszczycy jest chorobą skóry uzależnioną od czynników genetycznych oraz środowiskowych. Dziedziczny charakter tego schorzenia stwierdzono u około 30% osób [Wielowieyska-Szybińska 2012]. Udział czynników genetycznych w rozwoju tej choroby potwierdza również występowanie łuszczycy u bliźniąt jednojajowych, u których występuje ona z częstością 65-70% oraz u bliźniąt dwujajowych, w przypadku których odnotowuje się ją z częstością 15-20% [Michalska 2020].

Odkryto 80 obszarów chromosomalnych (*locus*) związanych z ryzykiem rozwoju łuszczycy. Locus PSORS1 znajdujący się w rejonie MHC² uznano za główny czynnik warunkujący podatność na łuszczycę. Jego obecność wyjaśnia 35-50% zachorowań, spowodowaną czynnikami genetycznymi, związana jest również z wczesnym początkiem tej choroby. Dodatkowo zidentyfikowano wariant antygeny zgodności tkankowej HLA-Cw*06, znajdujący się w obrębie kompleksu MHC, odpowiedzialny za predyspozycje do zachorowania na łuszczycę. Przeprowadzone badania wskazały, iż gen ten znacznie częściej występuje w populacji europejskiej niż azjatyckiej, co przekłada się na wyższy odsetek zachorowań na łuszczycę w populacji europejskiej [Ogawa 2020]. Wśród środowiskowych czynników wpływających na rozwój łuszczycy wymienić można styl życia, dietę, przyjmowane leki, zanieczyszczenie powietrza, infekcje. Według badań rozwój nowych zmian łuszczycowych lub zaostrzenie już istniejących powodują najczęściej β -blokery, lit, leki przeciwmalaryczne, interferony, imikwimod, inhibitory konwertazy angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tetracykliny czy leki z grupy fibratów. Znaczącym problemem w rozwoju łuszczycy jest ponadto ekspozycja na zanieczyszczone powietrze. Jak wskazują badania, kadm znajdujący się w zanieczyszczonym powietrzu wpływa na patogenezę łuszczycy (obserwowano wyższą zawartość tego metalu we krwi osób z ciężką łuszczycą w porównaniu z populacją ogólną) [Kamiya 2019].

Kolejnymi istotnymi czynnikami związanymi z rozwojem tej choroby są zaburzenia immunologiczne (zaburzenia funkcjonowania zlokalizowanych w naskórku komórek Langerhansa oraz mechanizmy zależne od limfocytów T) oraz czynniki środowiskowe. Zauważono związek pomiędzy stosowaniem niektórych produktów leczniczych, występowaniem obrażeń skórnych, infekcji (zwłaszcza paciorkowcowych) czy zwiększonego poziomu stresu u osób, które zachorowały na łuszczycę [Menter 2008, MP 2022].

Molekularny mechanizm choroby polega na odpowiedzi na kontakt z antygenem, w wyniku którego dochodzi do aktywacji limfocytów T, które inicjują kaskadę komórkową. Powoduje to uwolnienie się cytokin prozapalnych. W zmianach skórnych osób chorych na łuszczycę zaobserwowano zwiększone stężenie IL-23, wpływającej na różnicowanie się, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T (Th-17 i Tc-17) oraz komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, takich jak IL-17A, IL-17F, IL-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. Wskutek tego następuje zwiększona proliferacja i różnicowanie

² MHC, ang. *Major Histocompatibility Complex* – główny układ zgodności tkankowej

skórnych limfocytów T. Przyczyniają się one do nadmiernego powstawania keratynocytów, a w konsekwencji płatów łuszczycowych. Badania wskazują, że dominującym szlakiem zapalnym jest Th17/IL-23. Prowadzi on do wydzielania IL-22, TNF-alfa, IL-17 i w konsekwencji do transkrypcji kluczowych mediatorów stanu zapalnego, objawiających się zmianami łuszczycowymi, dlatego też leczenie ukierunkowane na inhibicję IL-23 spowodowałoby normalizację wytwarzania mediatorów reakcji zapalnej i w konsekwencji hamowanie rozprzestrzeniającego się stanu zapalnego a co za tym idzie zmian łuszczycowych [Armstrong 2020, Liu 2020].

3.4. Rozpoznanie

Łuszczycę zazwyczaj rozpoznaje się oceniając morfologię zmian skórnych oraz miejsce ich występowania. Typowa dla tej choroby lokalizacja obejmuje okolice łędźwiowo-krzyżowe, wyprostowane powierzchnie kolan i łokci, owłosioną skórę głowy oraz paznokcie. W celu wykluczenia innych chorób wykonywane są badania dermatoskopem, badania histopatologiczne wycinka skóry czy weryfikacja wcześniejszego rozpoznania. Nie ma jednak specjalistycznych procedur diagnostycznych, które pomogłyby w diagnostyce łuszczycy [Wong 2012, PTD 2020, część I].

W diagnostyce łuszczycy pomocne jest występowanie charakterystycznych objawów:

- **objaw świecy stearynowej** – po zdrapaniu łuski pojawia się świecąca powierzchnia;
- **objaw Köbnera** – powstawanie wykwitów w miejscu urazu mechanicznego, blizn pourazowych czy pooperacyjnych;
- **objaw Auspitz** – punktikowate krwawienie w miejscu uszkodzenia naczyń krwionośnych pod ścięczałym naskórkiem [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Ocena stopnia nasilenia

Do oceny stopnia nasilenia łuszczycy plackowatej stosuje się trzy następujące wskaźniki (zgodnie z Europejskim Konsensusem dotyczącym leczenia łuszczycy) [PTD 2018a]:

- **PASI** (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych [Naneman-Hirsh 2011]. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne. Dla każdej z tej części ciała oblicza się osobno trzy parametry: rumień, łuska oraz naciek uwzględniając stopień nasilenia (0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony) oraz odsetek zajętej powierzchni (0-100%). Powierzchnię określa się jako 0 w przypadku

braku zmian chorobowych, 1 – zajęcia < 10%, 2 – 10–30%, 3 – 30–50%, 4 – 50–70%, 5 – 70–90% i 6 – > 90%. Ostateczny wynik PASI może przyjąć wartości w przedziale 0-72, przy czym im wyższy wynik tym większy stopień nasilenia zmian łuszczycowych [Wielowieyska-Szybińska 2012];

- **BSA** (ang. Body Surface Area) – skala służąca do oceny powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi. W kwestionariuszu przyznaje się punkty w przypadku zajęcia przez zmiany łuszczycowe poszczególnych partii skóry. Chory może uzyskać od 0 do 100%, przy czym im wyższy wynik, tym większy stopień nasilenia choroby [PTD 2018a];
- **DLQI** (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych. Służy do określenia stopnia, w jakim dolegliwości skórne wpływają na jakość życia. Polega na wypełnieniu przez chorego kwestionariusza, w którym odpowiada on na 10 pytań dotyczących np. wykonywania codziennych czynności życiowych lub kontaktów społecznych, przyznając punkty w skali 0-3. Wynik może zawierać się w przedziale 0-30. DLQI \geq 21 ocenia się jako bardzo mocno obniżona jakość życia. W przypadku, gdy chory nie może wypełnić kwestionariusza (np. z powodu choroby psychicznej), ocenę nasilenia opiera się jedynie na wskaźnikach PASI i BSA [PTD 2018a].

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zmian oraz ich rozległość, wyróżnia się następujące rodzaje łuszczycy plackowatej:

- **łuszczycę łagodną** – gdy wskaźnik PASI i/lub BSA <10, a wskaźnik DLQI <10;
- **łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej** – spełnienie jednego kryterium (czyli BSA \geq 10% lub PASI \geq 10 pkt, lub DLQI \geq 10 pkt). Łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej obejmuje także, niezależnie od rozległości choroby, wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową). Przy wysokich wskaźnikach PASI oraz BSA i jednocześnie niskim wskaźniku DLQI można zakwalifikować chorobę jako ciężką postać łuszczycy [PTD 2018a, PTD 2020, część I].

Ocenę nasilenia łuszczycy można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA, szczególnie w przypadku chorych, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI albo odmawiają jego wypełnienia [PTD 2020, część I].

Zgodnie z zapisami Programu lekowego chory z PASI powyżej 10 kwalifikowany jest jako chory z umiarkowanym nasileniem choroby a chory z PASI powyżej 18 kwalifikowany jest jako chory na łuszczycę o nasileniu ciężkim [Program lekowy]

3.4.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy łuszczycy są zróżnicowane i w znacznym stopniu zależą od jej rodzaju [Rendon 2019]. Natomiast typowym objawem klinicznym są brunatnoczerwone grudki, pokryte srebrnymi lub żółtawymi łuskami [Michalska 2020, Wielowieyska-Szybińska 2012]. Najczęstszą lokalizacją zmian jest wyprostowa powierzchnia łokci i kolan, okolica krzyżowa oraz owłosiona skóra głowy. Najrzadziej zmiany występują na twarzy, jednak mogą pojawiać się na skórze w dowolnym miejscu. Postęp choroby polega na rozrastaniu się grudek, u chorych mogą również wstępować zmiany paznokciowe, rogowacenie dłoni oraz stóp. Zmiany na paznokciach mogą być typowe, np. punkcikowate zagłębienia na powierzchni płytki czy zmiany pod płytką – typu „plamy oleju”. Mogą one także przypominać grzybicę paznokci [Nockowski 2016].

Mimo przewlekłego charakteru łuszczycy, cechuje ją występowanie okresów remisji, podczas których zmiany mogą zanikać oraz okresów nasilenia zmian. Podczas gdy u niektórych chorych zmiany mogą utrzymywać się przez całe życie, u innych mogą wystąpić kilka razy w roku lub raz na kilka lat. Zarówno długość trwania okresów nawrotu choroby jak i nasilenie tych nawrotów są kwestią indywidualną i trudną do przewidzenia [Nockowski 2016].

Przez wiele lat łuszczycę klasyfikowano jako chorobę dermatologiczną, ograniczoną jedynie do skóry. Wraz ze wzrostem ilości dostępnych danych naukowych zauważono jednak, że istnieje szereg schorzeń towarzyszących łuszczycy, przemawiających za traktowaniem jej jako choroby układowej. Obecnie wiadomym jest, iż łuszczycą nie dotyczy jedynie samej skóry, ale powoduje również dolegliwości stawowe. Jest odpowiedzialna za występowanie łuszczycowego zapalenia stawów u 5-40% chorych z łuszczycą [Chabros 2020, Michalska 2020]. Wraz z rozwojem łuszczycy mogą pojawić się również choroby współistniejące. Do najczęstszych schorzeń należą otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, depresja, choroby sercowo-naczyniowe, zespół metaboliczny [Tinggaard 2021, Owczarczyk-Saczonek 2017, PTD 2020, część I]:

- **choroby autoimmunologiczne** – choroba Crohne’a oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Częstość występowania u chorych na łuszczycę jest wyższa o 3,8-7,5 raza niż w przypadku populacji ogólnej;
- **choroby sercowo-naczyniowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się częstsze występowanie cukrzycy, otyłości czy nadciśnienia tętniczego, co zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych;
- **zespół metaboliczny** – połączenie otyłości, zaburzonej regulacji glukozy, hiperglicydemia, obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości oraz nadciśnienie tętnicze. Badania wskazują, że występowanie zespołu metabolicznego u hospitalizowanych osób z łuszczycą jest znacznie częstsze niż osób nie cierpiących na łuszczycę;
- **zaburzenia psychiczne** – łuszczycyca związana jest z brakiem pewności siebie, u chorych częściej występują zaburzenia nastroju, w tym depresja, na którą zachorowalność jest wyższa nawet o 60% niż w populacji ogólnej;
- **choroby nowotworowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia chłoniaka [Menter 2008].

3.4.2. Rokowanie i powikłania

Łuszczycyca jest chorobą nie stanowiącą bezpośrednio zagrożenia dla życia chorego. Jednakże jest schorzeniem, które znacznie obniża jakość życia zarówno osoby chorej i jej rodziny. Wpływa również na funkcjonowanie chorego w społeczeństwie [Wielowieyska–Szybińska 2012]. Wykazano, że jakość życia chorych na łuszczycę jest obniżona w sposób analogiczny do obserwowanego u chorych z innymi ciężkimi w przebiegu chorobami, jak np. nowotworami, chorobami serca czy depresją [Menter 2008, Mease 2014]. Towarzyszące chorobie silny lęk, wstyd, niepokój, złość stanowią zagrożenie ze względu na rozwój depresji u chorych. W znacznym stopniu pogarsza to skuteczność leczenia łuszczycy, a także może prowadzić do prób samobójczych i skrócenia życia chorego [Walniczek 2018, Jankowiak 2020].

Wytyczne opublikowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne wskazują, że łuszczycyca jest schorzeniem ogólnoustrojowym i wiąże się z rozwojem chorób takich jak łuszczycowe zapalenie stawów, wystąpieniem powikłań sercowo – naczyniowych czy zaburzeniami gospodarki lipidowej prowadzącymi do zespołu metabolicznego. Za potrzebą odpowiedniej diagnostyki i koniecznością monitorowania chorób współistniejących przemawia fakt częstszego współistnienia tych chorób u osób z ciężkim przebiegiem łuszczycy. Prowadzi to do nasilenia procesu chorobowego oraz skutkuje zwiększoną śmiertelnością. Dodatkowo,

badania wskazują na niższą skuteczność leczenia ogólnego u chorych z łuszczycą i schorzeniami współtowarzyszącymi w przypadku braku ich kontroli i poddania odpowiedniej diagnostyce [PTD 2020, część I].

3.4.3. Monitorowanie postępów choroby

Łuszczycyca powinna być odpowiednio wcześnie rozpoznana, ale również nieustannie monitorowana pod kątem chorób współtowarzyszących. Szczególnie ważne jest to w przypadku łuszczycy o przebiegu umiarkowanym i ciężkim. Zaleca się monitorowanie choroby przynajmniej raz w roku pod kątem potencjalnie rozwijającego się łuszczycowego zapalenia stawów. Równie ważne są badania w kierunku zaburzeń takich jak insulinooporność, dyslipidemia aterogenna, nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu sercowo – naczyniowego [PTD 2020 część I].

Nie istnieją wskaźniki, dzięki którym możliwa jest bezpośrednia ocena stopnia nasilenia łuszczycy czy takie, które pozwalają ocenić odpowiedź chorego na zastosowaną terapię. Ocena odbywa się głównie za pomocą skal pomiarowych stosowanych przez lekarzy (ocena stanu skóry chorego) oraz chorych (subiektywne odczucia związane z chorobą). Istnieje wiele skal oceniających stopień nasilenia łuszczycy, jednak najczęściej stosowanymi są PASI, BSA, DLQI. W mniejszym stopniu zastosowanie znajdują również *Psoriasis Disability Index*, *Impact of Psoriasis on Quality of Life* czy *Psoriasis Life Stress Inventory* [Bożek 2016, Walniczek 2020].

W Programie lekowym dotyczącym leczenia chorych na łuszczycę plackowatą w ramach monitorowania leczenia, po 2 miesiącach (± 30 dni) i 4 miesiącach (± 30 dni) od pierwszego podania substancji czynnej wykonuje się następujące badania laboratoryjne:

- morfologię krwi;
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- AspAT i AIAT.

Ocena skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników PASI, DLQI oraz BSA dokonywana jest po 4 miesiącach (± 30 dni) od pierwszego podania substancji czynnej .

W sytuacji, kiedy terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (\pm 30 dni) [Program lekowy].

3.4.4. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Szacowana częstość występowania łuszczycy w Polsce wynosi ok. 2% [Kaszuba 2016]. Niektóre źródła podają, że choroba ta dotyczy nawet 3% populacji [Borzęcki 2018, GIS 2019]. Choroba ta występuje głównie u osób w wieku od 41 do 60 lat. W Polsce w latach 2008-2015 odnotowano wyraźny wzrost liczby chorych na łuszczycę leczonych w warunkach szpitalnych. Przyczyną może być niepowodzenie leczenia ambulatoryjnego, częstsze wdrażanie terapii ogólnoustrojowej oraz większe oczekiwania chorych dotyczących efektów leczenia [Borzęcki 2018].

U około 2/3 chorych łuszczycą ma przebieg łagodny, natomiast u pozostałych chorych rozwija się łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Początek choroby, jej przebieg i obraz kliniczny mogą być zróżnicowane i często zależą od czynników genetycznych, immunologicznych, wieku, płci czy uwarunkowań środowiskowych. Istotny problem u chorych na łuszczycę skóry stanowi łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które występuje u 5-40% chorych, natomiast u 15-30% pozostaje nierozpoznane [Chabros 2020]. Niektóre źródła podają, że ŁZS rozwija się u 10-30% chorych z łuszczycą i może prowadzić do inwalidztwa [Kaszuba 2016].

Według danych MZ z 2014 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosiła 64,5 tys. przypadków. Współczynnik rejestrowanej zapadalności na 100 tys. ludności wynosił 167,6, a współczynnik rejestrowanej chorobowości na 100 tys. ludności wynosił 1409,1 [MPZ dla Polski]. Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych

przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2014 wynosiła 542,1 tys. osób³ [MPZ dla województwa śląskiego]. Natomiast według danych z MZ z 2019 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności [MPZ 2020].

Zgodnie z danymi z BASiW, w 2020 roku w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej leczonych było 1 356 osób [BASiW 2020]. Z kolei zgodnie z danymi pochodzącymi ze Sprawozdania NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych w Programie lekowym wynosiła 2 156 osób [Sprawozdanie NFZ za 2021 r.]

Występowanie łuszczycy plackowatej na świecie szacuje się na około 2% populacji, podczas gdy w Europie i Stanach Zjednoczonych jest to ok. 1-3% [Naneman-Hirsh 2011, EAU 2015].

Częstość zachorowań na łuszczycę jest większa wśród rasy białej, natomiast najrzadziej przypadki choroby notuje się w krajach azjatyckich i afrykańskich.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia łuszczycy są [EMA 2014]:

- dodatni wywiad rodzinny;
- palenie papierosów;
- spożywanie alkoholu;
- doświadczanie silnego stresu;
- przebyte infekcje bakteryjne i wirusowe.

Rozkład nasilenia choroby przedstawia się następująco [Raciborski 2015]:

- postać łagodna – zmiany obejmują do 3% powierzchni ciała – ponad 60% chorych;
- postać ciężka – zmiany obejmują ponad 10% ciała – ok. 8% chorych;
- postać umiarkowana – zmiany obejmują 3-10% powierzchni ciała – u pozostałych chorych.

³ chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2014. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich chorych, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 roku

Oczekiwana długość życia chorych z łuszczycą jest krótsza o około 6 lat w porównaniu z obserwowaną w populacji osób zdrowych, co w większości spowodowane jest chorobami układu krążenia, występującymi w przebiegu łuszczycy [*Abuabara 2010, Boehncke 2015*].

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Tremfya®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Obciążenie chorobą

Wyniki przeprowadzonych na całym świecie badań wykazały, że łuszczycą istotnie obniża jakość życia chorych. Chorzy na łuszczycę zgłaszali ograniczenie sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego zbliżone do osób cierpiących na zapalne choroby stawów, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, choroby serca, depresję, a nawet nowotwory złośliwe. Chorzy ci są często wycofani społecznie, unikają korzystania z pływalni, wspólnych łaźni i pryszniców, opalania się oraz uprawiania sportu czy nawet rezygnują z wizyty u fryzjera. Łuszczycą powoduje także negatywny wpływ na życie seksualne (znaczna część chorych wskazuje na ograniczenie aktywności seksualnej w porównaniu z okresem przed zachorowaniem) [PTD 2010].

Łuszczycą jest chorobą o podłożu psychosomatycznym. Nawroty oraz zaostrzenia zmian skórnych w dużej mierze mogą wynikać z obniżenia nastroju oraz silnego stresu doświadczanego przez chorego [*Wojciechowska 2020*]. Głównym źródłem stresu oraz lęku społecznego są w szczególności zmiany skórne występujące na nieosłoniętych częściach ciała oraz w okolicach intymnych [*Wojciechowska 2020, Martinez-Garcia 2014, Jankowiak 2020*]. Chorym z łuszczycą towarzyszy również poczucie stygmatyzacji oraz obawa związana z oceną ich osoby przez innych [*Wojciechowska 2020, Walniczek 2018*]. Również depresja i myśli samobójcze występują wśród chorych na łuszczycę z wyższą częstością niż w populacji ogólnej. Częstość występowania depresji u chorych na łuszczycę może wynosić aż 60%, w jednym z badań 9,7% chorych na łuszczycę życzyłoby sobie umrzeć a kolejnych 5,5% chorych zgłaszało myśli samobójcze [*Basko-Piluska 2012, Menter 2008, Kim 2017, Bhosle 2006*].

Łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w sposób bezpośredni wpływa na życie chorych w kontekście podejmowania życiowych decyzji i aktywności uniemożliwiając chorym osiągnięcie założonych celów życiowych, rozwijanie kariery zawodowej, zdobycie wykształcenia, rozwijanie relacji społecznych, czerpanie pełnej satysfakcji z życia rodzinnego lub posiadanie dzieci [*Warren 2011*].

Dodatkowo chorzy na łuszczycę mierzą się również z wysokim obciążeniem ekonomicznym. Wynika to z trudności związanych z zatrudnieniem oraz takimi zjawiskami jak absenteizm i prezenteizm [Claudepierre 2018, Bhosle 2006, Feldman 2014, Hong 2008]. Okoliczności finansowe mogą również wpływać na pogorszenie psychologicznego obciążenia chorych i wpływać negatywnie na jakość życia [Menter 2008, Martinez-Ortego 2019].

Koszty bezpośrednie łuszczycy w Polsce szacuje się na około 30 mln zł rocznie, z kolei koszty związane z usługami medycznymi dostarczanymi populacji chorych (np. wynikające z występujących powikłań) szacuje się na ok. 500 mln zł rocznie. Należy także pamiętać, że na ogólny finansowy aspekt obciążenia tą chorobą składają się również koszty pośrednie, związane z absenteizmem (nieobecnością chorych w pracy) czy prezenteizmem (nieefektywną obecnością w pracy) [Raciborski 2015].

3.5. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.5.1 i 3.5.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez krajowe i zagraniczne wytyczne kliniczne oraz przedstawiono dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wraz z oceną niezaspokojonych potrzeb medycznych chorych stanowiących populację docelową.

3.5.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu zastosowania standardowych terapii. O takim podejściu zdecydowano ponieważ zgodnie z zapisami Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej, do leczenia w ramach niniejszego Programu kwalifikowani są chorzy, u których nie odnotowano wystąpienia poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych ogólnych metod leczenia (m.in. cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna, PUVA) lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej [Program lekowy].

W związku z przyjętym podejściem oraz ze względu na cel niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące stosowania systemowego leczenia biologicznego, ponadto

odstąpiono od przedstawienia wytycznych dla łuszczycy o nasileniu łagodnym oraz zaleceń opracowanych dla specyficznych subpopulacji, np. kobiet w ciąży czy w okresie laktacji. W celu przedstawienia polskiej praktyki klinicznej leczenia łuszczycy, przedstawiono również wytyczne PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne).

Dodatkowo, w celu zaprezentowania jak najbardziej aktualnych zaleceń, zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie najnowszych wytycznych, tj. tych opublikowanych od 2019 roku. Dodatkowo przedstawiono sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych oraz stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu łuszczycy.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
EuroGuiDerm	2022 [EuroGuiDerm 2022]	Leczenie układowe łuszczycy zwyczajnej
BAD	2020 [BAD 2020]	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
AAD-NPF	2019 [AAD-NPF 2019]	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
FSD	2019 [FSD 2019]	Stosowanie terapii systemowych w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych

Wytyczne polskie

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
PTD	2020 [PTD 2020]	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dla łuszczycy

Nadrzędnym celem leczenia łuszczycy plackowatej jest redukcja stopnia nasilenia choroby wyrażana skalami: PASI lub BSA, oraz poprawa jakości życia wyrażonej za pomocą skali DLQI.

⁴ BAD (Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów), AAD-NPF (Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy), FSD (Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne)

⁵ Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Terapią systemową stosowaną z wyboru u chorych cierpiących na łuszczycę plackowatą są klasyczne leki, tj. metotreksat, cyklosporyna, acytretyna czy PUVA. Gdy zastosowane leczenie okazuje się być nieskuteczne lub w przypadku gdy istnieją przeciwwskazania do jego zastosowania chorzy kwalifikowani są do leczenia biologicznego. Odnalezione wytyczne kliniczne nie definiują w precyzyjny sposób liczby zastosowanych terapii systemowych lekami klasycznymi, które powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi, jak również nie wskazują jak długo powinna trwać standardowa terapia.

Według informacji zawartych w wytycznych opublikowanych przez PTD z 2020 roku do leczenia biologicznego kwalifikowani są chorzy, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie należy rozpocząć możliwie szybko i powinno być ono długotrwałe, jeżeli korzyści płynące z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję dotyczącą przerwania lub zakończenia leczenia biologicznego (analogicznie jak w przypadku innych terapii przeciwłuszczycowych) powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.

U chorych cierpiących na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się zastosowanie leków biologicznych takich jak: adalimumab (ADA), bimekizumab (BIM), brodalumab (BRO), certolizumab pegol (CERT), **guselkumab (GUS)**, iksekizumab (IKS), ryzankizumab (RIS), sekukinumab (SEK), tyltrakizumab (TIL), etanercept (ETA), ustekinumab (UST) czy infliksymab (INF).

Najnowsze wytyczne EuroGuiDerm opublikowane w 2022 roku wyróżniają leki biologiczne, które można zastosować w zależności od sytuacji klinicznej:

- w przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, u których nie uzyskano pożądaných efektów leczenia w wyniku zastosowania klasycznego leczenia systemowego: ADA, BIM, BRO, CERT, **GUS**, IKS, RIS, SEK oraz TIL;
- w przypadku chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania do zastosowania leczenia lub występuje brak tolerancji: ADA, BIM, BRO, CERT, **GUS**, IKS, RIS, SEK, TIL, ETA, UST, INF.

Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.

Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
EuroGuiDerm 2022	<p>W I linii leczenia u chorych z ciężką postacią łuszczycy można zastosować adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab i tyldrakizumab, jeśli nie wykazano skuteczności konwencjonalnego leczenia [rekomendacja słaba].</p> <p>Zaleca się stosowanie leczenia biologicznego w terapii II linii u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, <u>wykazano przeciwwskazania do tego leczenia lub brak tolerancji [silna rekomendacja]</u>. Zaleca się stosowanie: adalimumabu bimekizumabu, brodalumabu, certolizumabu, guselkumabu, iksekizumabu, ryzankizumabu, sekukinumabu, tyldrakizumabu, etanerceptu, ustekinumabu oraz infliksymabu.</p>	<p>Adalimumab, etanercept, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab, ryzankizumab, guselkumab, certolizumab pegol i tyldrakizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.47 w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.</p>
BAD 2020	<p>Zaleca się leczenie biologiczne u chorych na <u>łuszczycę</u>, u których leczenie układowe metotreksatem (MET) i cyklosporyną nie okazało się skuteczne, <u>nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane</u>, natomiast choroba ma znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne chorego, ponadto spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków [siła rekomendacji: mocna]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozległe zmiany łuszczycowe (zdefiniowane jako BSA >10% lub PASI ≥10); • łuszczycza o miejscowo ciężkim nasileniu, związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczycza paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycza skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Terapię lekami biologicznymi należy rozważyć na wczesnym etapie standardowego leczenia (np. po niepowodzeniu leczenia MTX lub gdy leczenie to jest przeciwwskazane lub nietolerowane) u chorych, którzy spełniają kryterium związane ze stopniem ciężkości choroby, cierpią jednocześnie na ŁZS lub gdy łuszczycza jest oporna na leczenie [siła rekomendacji: słaba].</p> <p>W przypadku chorych spełniających przyjęte kryteria dotyczące rozpoczęcia leczenia biologicznego w I linii można zaproponować dowolny lek biologiczny [rekomendacja: silna].</p> <p>Chorym, którzy nie odpowiadają na leczenie biologiczne zastosowane w I linii, można zaproponować dowolny, inny lek biologiczny (należy wziąć pod uwagę czynniki związane z chorobą, chorym oraz kosztami terapii) [rekomendacja: silna].</p> <p>U chorych na łuszczycę, u których współwystępuje ŁZS w I linii leczenia można zastosować leki z grupy inhibitorów TNF-alfa lub IL-17 [rekomendacja: silna].</p> <p>Etanercept należy rozważyć u chorych, u których wskazane jest zastosowanie inhibitorów TNF-alfa, a inne leczenie biologiczne nie wykazało skuteczności lub nie można zastosować innego leku biologicznego lub gdy kluczowym czynnikiem jest krótki okres półtrwania [rekomendacja: słaba].</p>	<p>Bimekizumab oraz brodalumab nie są refundowane w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Infliksymab należy stosować jedynie u chorych o bardzo ciężkim nasileniu choroby lub gdy inne dostępne leki biologiczne nie są skuteczne lub nie mogą być zastosowane lub w przypadku gdy kluczowy czynnik stanowi dawkowanie zależne od masy ciała [rekomendacja: silna].</p> <p>Wskazano możliwość zastosowania następujących leków biologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF-alfa (ADA, CERT, ETA, INF); • IL12/23 (UST); • IL17 (BRO, IKS, SEK); • IL-23 (GUS, RIS, TIL). 	
<p>AAD-NPF 2019</p>	<p>W leczeniu <u>łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> stosuje się obecnie następujące inhibitory TNF-alfa:</p> <p>Etanercept Zalecany w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą w obrębie skóry głowy [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą w obrębie paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • do stosowania u dorosłych chorych z innymi typami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu (w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu) [siła rekomendacji: A, poziom dowodów I]; <p>Zalecany w skojarzeniu (w celu zwiększenia skuteczności leczenia ETA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z lekami miejscowymi, tj. kortykosteroidy o silnym działaniu z/bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • z acytretyną u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • z apremilastem u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • z cyklosporyną (gdy jest to wskazane klinicznie) [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • z fototerapią wąsko zakresowym UVB [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p>Infliksymab Zalecany w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy plackowata dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, z jednoczesnym występowaniem ŁZS o znaczącym nasileniu. INF hamuje uszkodzenie stawów u chorych z ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; <p>Zalecany w skojarzeniu (w celu zwiększenia skuteczności leczenia INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z lekami miejscowymi, tj. kortykosteroidy o silnym działaniu z/bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • z acytretyną u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • z apremilastem (gdy jest to wskazane klinicznie) u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; <p>Adalimumab</p> <p>Zalecany w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy dłoni i stóp) [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, gdy jednocześnie występuje ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; <p>Zalecany w skojarzeniu (w celu zwiększenia skuteczności leczenia ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-III]; • z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; • z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • z cyklosporyną (gdy jest to klinicznie wskazane) u dorosłych chorych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • z fototerapią wąskozakresowym UVB w leczeniu łuszczycy plackowatej [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Certolizumab pegol</p> <ul style="list-style-type: none"> • zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej; • CERT prawdopodobnie wykazuje cechy zbliżone do innych leków z klasy inhibitorów TNF-alfa pod względem skojarzenia ze sobą różnych opcji leczenia, skuteczności w miejscach trudnych do leczenia i przypuszczalnie immunogenności. Jednak brak jest dostępnych dowodów popierających powyższe stwierdzenia – są one oparte na ekstrapolacji danych, które otrzymano dla innych leków z klasy inhibitorów TNF-alfa. 	
<p><i>FSD 2019</i></p>	<p>Infliksymab</p> <p>Podawanie i.v. na oddziale dziennym szpitala: 5 mg/kg w tygodniu 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni (zaleca się leczenie ciągłe) [rekomendacja w skali GRADE: A].</p> <p>Można zwiększyć dawkę lub skrócić czas między kolejnymi dawkami [rekomendacja w skali GRADE: C]. W przypadku utraty skuteczności leczenia podtrzymującego przy stosowaniu standardowej dawki należy rozpocząć stosowanie INF w dawce 5 mg/kg podawanej co 6 tygodni [rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów].</p> <p><u>Opcjonalnie w skojarzeniu z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MET podawanym w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: B]; • acytretyna [rekomendacja w skali GRADE: C]. <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerywanie leczenia INF nie jest wymagane przed niewielką operacją [rekomendacja w skali GRADE: C]. • przerwanie stosowania INF należy omówić z chorym przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (3–5 okresów półtrwania tj. 4-7 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran w wywiadzie [rekomendacja w skali GRADE: C]. <p>Adalimumab</p> <p>Podawanie s.c., w początkowej dawce 80 mg w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie w dawce 40 mg co drugi tydzień. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu można zastosować przejściowe zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg co tydzień [rekomendacja w skali GRADE: B]. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie częstość należy ponownie zmniejszyć. Jeżeli odpowiedź na leczenie nie zostanie osiągnięta 4 miesiące po zwiększeniu częstotliwości dawkowania, stosowanie ADA należy przerwać [rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów].</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki ADA do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalnie w skojarzeniu z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: C]; • NB-UVB [rekomendacja w skali GRADE: B]. <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia ADA nie jest wymagane przed niewielką operacją [rekomendacja w skali GRADE: C]; • przerwanie stosowania ADA należy omówić z chorymi przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 6-10 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran w wywiadzie [rekomendacja w skali GRADE: C]. <p>Etanercept</p> <p>Podawanie s.c., w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, następnie 50 mg raz w tygodniu (niniejszy schemat leczenia jest skuteczniejszy niż stosowanie ETA w dawce 50 mg raz w tygodniu od początku leczenia) [rekomendacja w skali GRADE: A].</p> <p>Można stosować terapię przerywaną [rekomendacja w skali GRADE: C].</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalnie w skojarzeniu z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: A]; • NB-UVB wraz z acytretyną [rekomendacja w skali GRADE: B]. <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia ETA nie jest wymagane przed niewielką operacją [rekomendacja w skali GRADE: C]; • przerwanie leczenia ETA należy omówić z chorymi przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran w wywiadzie [rekomendacja w skali GRADE: C]. <p>Ustekinumab</p> <p>Podanie s.c. w dawce 45 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni. U chorych o masie ciała >100 kg: UST s.c. 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni.</p> <p>Proponowana strategia zwiększania dawki (poza wydanym zaleceniem): 90 mg UST co 12 tygodni (u chorych o masie ciała <100 kg) lub 90 mg UST co 8 tygodni (u chorych o masie ciała >100 kg) [rekomendacja w skali GRADE: C].</p> <p><u>Opcjonalnie w skojarzeniu z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NB-UVB [rekomendacja w skali GRADE: C]. <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia UST nie jest wymagane przed niewielką operacją [rekomendacja w skali GRADE: C]; • przerwanie stosowania UST należy omówić z chorymi przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran w wywiadzie [rekomendacja w skali GRADE: C]. 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Zaleca się, aby ADA lub UST były preferowanymi lekami biologicznymi I linii leczenia ze względu na krótko- i długoterminową ocenę skuteczności, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i wskaźniki przetrwania leków dla dostępnych leków biologicznych [rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów]. Jeżeli założone cele leczenia nie zostały osiągnięte, należy rozważyć zamianę produktów leczniczych (tj. UST na ADA lub inny inhibitor TNF-alfa lub odwrotnie) lub rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem IL-17 [rekomenadacja wydana na podstawie opinii eksperta].</p> <p>Sekukinumab</p> <p>Podanie s.c., w dawce 300 mg dostarczona w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg. SEK 300 mg podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p>Brak danych dotyczących możliwych opcji skojarzonego leczenia łuszczycy skóry. SEK może być stosowany w połączeniu z LMPCh w leczeniu ŁZS [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p><u>Środki ostrożności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy unikać stosowania SEK u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie [rekomenadacja w skali GRADE: C]; • należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) [rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów]. <p>U chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie SEK należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) [rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów].</p> <p>Iksekizumab</p> <p>Podanie w dawce początkowej 160 mg, następnie 80 mg co drugi tydzień do 12 tygodnia i kolejno 80 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p>Leczenie IKS można przerwać u chorych, którzy osiągną PGA 0/1 w 12. tygodniu, a następnie zastosować ponownie w przypadku nawrotu choroby (w dawce 80 mg co 4 tygodnie) [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p><u>Środki ostrożności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy unikać stosowania IKS u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie [rekomenadacja w skali GRADE: C]; • należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) [rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów]. <p>U chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie IKS należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) [rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PTD 2020	<p>Leki biologiczne wykazują bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe (ze względu na celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej). W związku z czym umożliwiają uzyskanie wysokiej skuteczności leczenia przy stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Do <u>leczenia biologicznego kwalifikowani są chorzy</u>, z rozpoznaniem <u>łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>, łuszczycy stawowej lub innej postaci łuszczycy, która nie reaguje na zastosowane dotychczas leczenie. Leczenie powinno zostać rozpoczęte możliwie szybko oraz być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem związanym z zastosowaniem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego (podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej) powinien podjąć lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.</p> <p>Dobór stosowanego inhibitora TNF-alfa powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, doświadczenie lekarza prowadzącego oraz preferencje i specyficzną sytuację chorego. Mimo tego, że wszystkie leki działają hamująco na TNF, ich budowa, mechanizmy działania i efektywność kliniczna są różne. Inhibitory TNF-alfa dostępne są w medycynie od ponad 20 lat przez co nie powinny być już traktowane jako leki innowacyjne, ale jako standard terapeutyczny, który powinien być dostępny dla chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, również w ramach leczenia w lecznictwie otwartym.</p> <p>Wskazano na zastosowanie leków takich jak: infliksymab (zaleca się, aby INF w skojarzeniu z metotreksatem, gdyż może to zmniejszać tendencję do tworzenia się przeciwciał neutralizujących lek), etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol.</p> <p>Wskazano na zastosowanie inhibitorów IL-17A (iksekizumab i sekukinumab) i przeciwciał monoklonalnych blokujących receptory dla IL-17 (brodalumab) oraz bimekizumab (brak rejestracji w czasie powstawania wytycznych). Skuteczność leków blokujących IL-17 została potwierdzona w licznych wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących populację kilku tysięcy chorych.</p> <p>Wskazano również na leki blokujące IL-12 i IL-23. Dotychczas z tej grupy leków stosowany był jedynie ustekinumab cechujący się dużą skutecznością zarówno w leczeniu łuszczycy plackowatej, jak i w ŁZS.</p> <p>W chwili powstawania wytycznych wprowadzono nowe leki blokujące podjednostkę p19, selektywnie blokujące jedynie IL-23 (ze względu na sugestie, że blokada IL-12 nie przynosi dodatkowych korzyści w leczeniu łuszczycy) w Polsce stosowane były trzy leki hamujące działanie IL-23 o dużej skuteczności: guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab.</p>	

EuroGuiDerm 2022

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

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

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

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

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

BAD 2020

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

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

AAD-NPF 2019

Siła rekomendacji:

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

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

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

FSD 2019

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

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

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

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

3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.5.2.1. Program lekowy

Praktyka kliniczna leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Polsce definiowana jest zapisami Programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Do Programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:

- 1) chorzy w wieku: 18 lat i powyżej lub 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem;
- 2) chorzy: z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol lub tyldrakizumabem

– którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;

- 3) chorzy, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
 - PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem, ustekinumabem, **guselkumabem** lub ryzankizumabem albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol lub tyldrakizumabem oraz
 - DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz
 - BSA większym niż 10;
- 4) chorzy, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/ I P C, a w przypadku chorych od 6 do 18 roku życia po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji

czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji PTD/EADV/EDF/IPC.

Adekwatna odpowiedź na leczenie oceniana jest po 4 miesiącach (\pm 30 dni) terapii jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% lub po 4 miesiącach (\pm 30 dni) terapii jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 50% oraz poprawa jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o przynajmniej 5 punktów.

W ramach Programu zdefiniowano warunki zmiany terapii, która możliwa jest wyłącznie w przypadku:

- wystąpienia ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną lub utraty adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

Chory jest wykluczany z udziału w Programie w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie, utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzonej w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących, oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

Aktualnie czas leczenia w Programie określony jest na maksymalnie 96 tygodni w przypadku terapii sekukinumabem, iksekizumabem, ustekinumabem, **guselkumabem**, ryzankizumabem lub tyldrakizumabem, przy czym terapię i udział chorego w Programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:

- po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu lub tyldrakizumabu albo
- po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki sekukinumabu, albo
- po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu, **guselkumabu** lub ryzankizumabu.

W przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub certolizumabem pegol czas leczenia w Programie określają kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu a leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z programu.

3.5.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Łącznie w wyniku wyszukiwania odnaleziono 18 dokumentów: 17 wydanych przez Prezesa AOTMiT oraz 1 Opinię Rady Przejrzystości.

Wśród nich zidentyfikowano pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT z 2019 r., który zalecił objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Była to rekomendacja zawierająca warunek w postaci zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka umożliwiającego osiągnięcie efektywności kosztowej [RP Tremfya 2019].

Poniżej przedstawiono pozostałe dokumenty zidentyfikowane na stronie AOTMiT:

- rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2021 r. dla leku Cosentyx® (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wydano zarówno negatywną, jak i pozytywną decyzję jednakże ze względu na zacinienia szczegóły decyzji nie są znane [RP Cosentyx 2021];
- rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2021 r. dla produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) we wskazaniu do leczenia umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Uznano za zasadne objęcie refundacją rozważanego produktu leczniczego, warunkiem tej decyzji jest konieczność ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków podatnika [RP Hyrimoz 2021];
- pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2020 r., Prezes AOTMiT uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ilumetri® (tildrakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

⁶ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Warunkiem niniejszej rekomendacji jest obniżenie kosztów leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla płatnika publicznego [RP Ilumetri 2020];

- rekomendacja Prezesa z 2019 r. dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (risankizumab) we wskazaniu „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka [RP Skyrizi 2019];
- negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2019 r. dotycząca objęciem refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Negatywną decyzję uzasadniono brakiem możliwości jednoznacznej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w stosunku do wybranego przez wnioskodawcę komparatora i innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu [RP Cimzia 2019];
- opinia RP z 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Rada Przejrzystości rekomenduje modyfikację zapisów programu lekowego, z wyłączeniem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI <10, jak również zmiany zapisu dotyczącego przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi [ORP 2019];
- negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2019 r. dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumarany dimetylu) w całym zakresie wskazań. Decyzja została uzasadniona utrudnionym wnioskowaniem o słuszności finansowania z uwagi na istnienie znacznych ograniczeń oraz brakiem jednolitego podejścia w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie [RP Skilarence 2019];
- rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2017 r., w której zaleca objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumabu). Warunkiem rekomendacji była konieczność wprowadzenia zmian odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli osiągnąć efektywność kosztową terapii [RP Taltz 2017];
- negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2016 r. dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab), z powodu braku wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem [RP Cosentyx 2016];
- negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2015 roku dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymb). Jako uzasadnienie decyzji wskazano, iż proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu

łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu [RP Remsima 2015];

- w dokumencie wydanym w 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0. Równocześnie za zasadną uznano rekomendację produktu leczniczego Stelara® dla chorych z ciężką postacią łuszczycy w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu" [RP Stelara 2015, RP Stelara 2012];
- Prezes AOTMiT w 2015 roku nie rekomendował finansowania produktu leczniczego Humira® (adalimumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab. Jednakże w 2013 roku Prezesa AOTMiT wydał pozytywną rekomendację. Zalecenie dotyczyło objęcia refundacją chorych na łuszczycę ciężką w programie lekowym "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)" [RP Humira 2015, RP Humira 2013];
- w rekomendacji z 2013 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną refundację dla produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Dodatkowo Prezes Agencji zasugerował rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)" [RP Enbrel 2013];
- pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2011 r. dotycząca zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego [RP 2011];
- w 2009 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację, w której uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego [RP 2009].

Szczegółowy opis rekomendacji i opinii AOTMiT zamieszczono w tabeli w załączniku.

3.5.2.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na łuszczycę

Celem leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest redukcja łuszczycowych zmian skórnych, co ocenia się np. na podstawie 90% poprawy wskaźnika PASI (PASI 90) lub całkowite wyeliminowanie skórnych zmian łuszczycowych (PASI 100) [Gladman 2017].

Badania wykazały, że istnieje silna korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie a ich jakością życia. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości ich życia [Viswanathan 2015, Puig 2017, Picard 2017]. Wykazano, że spośród chorych osiągających wyniki PASI w przedziale od 75 do 89, 45% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI, co oznacza, że jakość ich życia nie jest upośledzona. W grupie chorych osiągających wynik PASI 90 lub więcej, aż 73% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI [Puig 2017].

Co ważne, wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak np. depresja [Korman 2015, Schmitt 2015, Feldman 2016, Alinia 2017].

Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych, leczenie przewlekłej łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nadal pozostaje wyzwaniem klinicznym. Większość z nich wpływa na stosunkowo niewielką poprawę stanu zdrowia. Szacuje się, że tylko 20-57% chorych osiąga 90% poprawę stanu skóry. Z kolei uzyskanie odpowiedzi na leczenie na poziomie niższym niż PASI 90 często wiąże się z potrzebą zastosowania dodatkowo terapii miejscowej, która również w wielu przypadkach nie jest skuteczna w leczeniu cięższych postaci choroby a równocześnie może wiązać się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, tj. atrofia skóry, powstawanie rozstępów, zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i tachyfilaksja. Z kolei fototerapia jest często skuteczna i ogólnie dobrze tolerowana, jednak wiąże się z niedogodnościami związanymi z częstością zabiegów (od 2 do 3 zabiegów tygodniowo) oraz ograniczonym dostępem do tego rodzaju leczenia ze względu na potrzebę wykorzystania w tym procesie specjalistycznego sprzętu. Dlatego też jej skuteczność rzadko utrzymuje się w dłuższym okresie. Dodatkowo, szczególnie w przypadku PUVA, chorzy narażeni są na fototoksyczność, fotostarzenie i zwiększone ryzyko raka skóry [EMA EPAR 2017].

Leczenie biologiczne dla chorych na łuszczycę plackowatą w Polsce dostępne jest w ramach Programu lekowego, który obejmuje zbiór substancji o zróżnicowanych mechanizmach działania, od inhibitorów TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol), po inhibitory interleukin (ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab). Należy jednak zauważyć, że pomimo szerokiego zakresu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych, [redacted]

[redacted] adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol oraz tyldrakizumab, co stanowi znaczne ograniczenie dostępności do leczenia dla tej grupy chorych [Program lekowy].

Jak wskazują eksperci kliniczni, na podstawie danych opublikowanych przez NFZ w *Programie lekowym* leczonych jest zaledwie ok. 1% chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy, co stanowi najniższy wskaźnik dostępności do leczenia biologicznego w Europie (średnia dostępność do terapii innowacyjnych w krajach europejskich wynosi ok. 20%) [Medexpress 2022]. Na przestrzeni lat zlikwidowano część barier systemowych wpływających na efektywne leczenie chorych w Polsce, tj. wprowadzono możliwość leczenia chorych [redacted] [redacted] jednakże są to zmiany dotyczące wyłącznie inhibitorów TNF-alfa – leków najstarszej generacji, wykazujących niższą skuteczność niż najnowsze terapie (np. inhibitory interleukiny 17. czy 23.) [Medexpress 2022].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] Stanowi to istotny problem kliniczny ze względu na przewlekły charakter choroby oraz inne przewlekłe choroby współistniejące (np. ŁZS, depresję, zespół metaboliczny, otyłość). Dla tych chorych każdorazowe zaostrzenie choroby będące skutkiem czasowego przerwania leczenia w ramach *Programu lekowego* związane jest również z pogorszeniem chorób współistniejących [Medexpress 2022].

Jak podkreślano podczas debaty z 2020 r. pt. „*Ograniczenia w leczeniu łuszczycy a potrzeby pacjentów*”, zarówno chorzy na łuszczycę, jak i lekarze oczekują [redacted]

[REDACTED]

W porównaniu do osób z chorobami reumatologicznymi, chorzy z łuszczycą nie mają równego dostępu do leczenia w Polsce. Natomiast zgodnie z opinią klinicystów nie istnieją jakiegokolwiek kliniczne przesłanki uzasadniające to zróżnicowanie. Z medycznego punktu widzenia wszystkie leki powinny być refundowane na takich samych zasadach – [REDACTED] [PZ 2021].

Dodatkowo również przyjęta w *Programie lekowym* bardzo wysoka wartość wskaźnika nasilenia procesu chorobowego (PASI >18) w przypadku inhibitorów IL-23. i IL-17., wpływa na fakt, iż chorzy, którzy zgodnie z aktualnym stanem wiedzy powinni mieć włączone leczenie, niestety nie mogą z niego skorzystać [Medexpress 2022].

Jak wskazują dostępne badania, dominującym szlakiem zapalnym w patogenezie łuszczycy jest szlak Th17/IL-23. Prowadzi on do wydzielania IL-23, TNF- α , IL-17 i w konsekwencji do transkrypcji kluczowych mediatorów stanu zapalnego, objawiających się zmianami łuszczycowymi [Armstrong 2020, Liu 2020], dlatego też dostęp do leczenia hamującego szlaki zapalne na początkowych jego etapach (inhibitory IL-23. i IL-17.) w leczeniu łuszczycy

plackowatej jest niezwykle istotny – proces zapalny zaczyna się w skórze, jednak w czasie trwania choroby oraz w przypadku braku jej kontroli i prawidłowego leczenia, łuszczycy staje się chorobą ogólnoustrojową. Polscy eksperci kliniczni wskazali, że w związku z tym, że na odpowiedź na leczenie wpływ mają również stosowane wcześniej, nieefektywne terapie, wcześniejsze wprowadzenie leczenia będzie przekładać się na jego wyższą skuteczność [Medexpress 2022].

Wraz z upływem czasu, odpowiedź chorych stosujący terapie biologiczne na leczenie słabnie [Krakballe 2014]. Rejestry chorych na łuszczycę odnotowują wysoki odsetek przerywania leczenia w pierwszym roku terapii (aż do 23% chorych) [Levin 2014, Warren 2015]. W kolejnych latach, odsetek chorych rezygnujących z leczenia jest jeszcze większy, wynosząc odpowiednio 44% i 47% w drugim i trzecim roku terapii [Menter 2016, Gniadecki 2015]. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter łuszczycy, aby utrzymać remisję choroby, chorzy mogą wymagać wielokrotnych zmian terapii w czasie swojego życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jest to szczególnie istotne ze względu na przewlekły i obciążający charakter choroby jaką jest łuszczycy plackowata.

4. Interwencja

4.1. Charakterystyka guselkumabu

Charakterystyka guselkumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Tremfya® [ChPL Tremfya®]*.

Produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 10 listopada 2017 roku.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV.

Produkt leczniczy Tremfya® dostępny jest w ampułkostrzykawkach o zawartości 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu o zawartości wynoszącej 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu. Refundacją w ramach Programu lekowego B.47 objęty jest GUS podawany w ampułkostrzykawkach.

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1 λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), skierowanym przeciwko interleukinie (IL)– 23, wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Guselkumab był pierwszym w swojej klasie lekiem biologicznym selektywnie blokującym IL-23. Dane z badań nad lekiem potwierdzają szczególną rolę IL-23 w patogenezie łuszczycy plackowatej. Dzięki celowanemu działaniu, guselkumab niemal całkowicie eliminuje łuszczycowe zmiany na skórze (82,1 % chorych osiąga PASI 90 w 100 tygodniu terapii), będąc przy tym lekiem stosunkowo bezpiecznym, nie powodującym nowych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem [*Opinia BAD, New Tremfya® 2018*].

Produkt leczniczy Tremfya® jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej kwalifikujących się do leczenia systemowego oraz w terapii ŁZS u chorych powyżej 18 roku życia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 2.
Charakterystyka produktu leczniczego Tremfya®

Kod ATC⁷	Kod ATC: L04AC16, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin.
Działanie leku	Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), skierowanym przeciwko interleukinie (IL)– 23, wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Tremfya® jest zarejestrowany w 2 wskazaniach: 1) leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej; 2) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie Zalecana dawka GUS wynosi 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii. <u>Chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat)</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u osób w wieku ≥75 lat. <u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Tremfya® w tych populacjach chorych. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku. <u>Dzieci i młodzież</u> Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tremfya® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania Podanie podskórne. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą. Za zgodą lekarza po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać GUS. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad chorym. Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości produktu leczniczego Tremfya®, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya®” dołączonej do opakowania.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I 40.0)”
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Tremfya® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<i>Identyfikowalność</i> Należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu, w celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych. <i>Zakażenia</i>

⁷klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Produkt Tremfya® może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać podawania produktu Tremfya® pacjentom z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie. Chorych leczonych produktem Tremfya® należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u chorego istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, chory powinien być ściśle monitorowany, a produktu Tremfya® nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii produktem Tremfya® należy ocenić, czy chory nie jest zakażony gruźlicą. Chorzy, którzy otrzymują produkt Tremfya®, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed podaniem produktu Tremfya® należy rozpocząć terapię przeciwegruźliczą u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania produktu Tremfya®.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tremfya® należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać żywych szczepionek równocześnie z produktem Tremfya®. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub inaktywowane szczepionki u chorych otrzymujących produkt Tremfya®. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną, terapia produktem Tremfya® powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji, oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u osób z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometofanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tremfya® w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya® i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego

	<p>szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya® w czasie ciąży.</p> <p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać lub powstrzymać się od rozpoczęcia leczenia produktem Tremfya®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Tremfya® dla matki.</p> <p><i>Płodność</i></p> <p>Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Tremfya® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Tremfya® jest oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p><i>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</i></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.</p> <p><i>Do głównych działań niepożądanych należą:</i></p> <p>zakażenie dróg oddechowych (J06)*, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (B00.9)*, zakażenie grzybicze skóry (B35)*, zapalenie żołądka i jelit (K52.9)*, nadwrażliwość (T78.4)*, anafilaksja (T88.6)*, ból głowy (R51)*, biegunka (K59.1)*, pokrzywka (L50)*, wysypka (R21)*, ból stawów (M25.5)*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80)*, zwiększenie aktywności aminotransferaz (E88)*, zmniejszenie liczby neutrofilii (D72)*.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Tremfya® obecnie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.47. w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Tremfya® [ChPL Tremfya®]. oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ) [Obwieszczenie Ministra Zdrowia]

*kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (MSKChiPZ)

4.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji dotyczące finansowania guselkumabu

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji finansowych wydanych dla ocenianej interwencji przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 11 dokumentów.

Lek	Organizacja ⁸	Rok wydania
Guselkumab	PBAC	2021, 2020, 2018
	HAS	2020, 2018
	CADTH	2018
	IQWiG	2018
	NICE	2018
	NCPE	2018
	SMC	2018
	AWMSG	2017

Odnalezione dokumenty opisują aktualne rekomendacje dotyczące finansowania guselkumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Część rekomendacji odnosiła się do populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu wyłącznie ciężkim, jednak należy zwrócić uwagę, iż w żadnej z nich nie wskazano wartości PASI, którą przyjęto za punkt odcięcia dla kwalifikacji chorych do leczenia guselkumabem. W ramach definiowania populacji wnioskowanej wskazywano natomiast, że rozważana jest populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej lekami innymi niż biologiczne. W rekomendacji HAS 2020 wskazano ponadto na rozległość zmian i/lub wpływ

⁸ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia; HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) – francuska agencja oceny technologii medycznych; PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych; NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; NCPE (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*) – Narodowe Centrum Farmakoekonomiki; SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

choroby na psychikę i relacje społeczne chorego. Należy również podkreślić, iż w przedstawionych rekomendacjach [redacted]

[redacted] Wskazano jedynie na okres 16 tygodni, po którym należy ocenić adekwatną odpowiedź na leczenie i podjąć decyzję o jego kontynuacji, jednak wynika to wyłącznie z zapisów zawartych w ChPL Tremfya®.

W 2018 r. pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania guselkumabu opublikowały organizacje CADTH, IQWiG, NICE, SMC oraz NCPE oraz HAS. W rekomendacji z 2018 r. wydanej przez CADTH podkreślono, że zapisy refundacyjne będą zbliżone do tych sformułowanych dla innych leków biologicznych finansowanych w analizowanym wskazaniu.

W 2018 roku PBAC wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania GUS. Głównym powodem wydania negatywnej rekomendacji było uznanie przez wnioskodawcę ustekinumabu jako głównego komparatora dla guselkumabu, podczas gdy guselkumab może zastąpić każdy z leków biologicznych refundowanych w analizowanej populacji. Ostatecznie, zgodnie z informacją przedstawioną na stronie internetowej australijskiego Ministerstwa Zdrowia, guselkumab został objęty refundacją w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim od lutego 2019 roku [Komunikat MZ Australii 2019]. Następnie w 2020 roku PBAC wydał pozytywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją guselkumabu podawanego we wstrzykiwaczu zawierającym 100 mg leku. Decyzję uzasadniono faktem, iż obydwie formy podania wydają się być porównywalne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, zgodnie z oceną przeprowadzoną przez TGA. PBAC odwołał się do rekomendacji z 2020 roku. Decyzja o finansowaniu guselkumabu we wstrzykiwaczu została podtrzymana.

W 2018 r opublikowano również opinię rady przejrzystości HAS dotyczącą finansowania GUS, w której wskazano na duże korzyści kliniczne w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych definiowaną jako:

- niepowodzenie co najmniej 2 terapii, w tym niebiologicznych leków systemowych i fototerapii;
- rozległa postać i/lub znaczący psychospołeczny wpływ choroby przy równoczesnym braku poprawy klinicznej w porównaniu z innymi inhibitorami IL.

Dodatkowo wskazano na niewystarczającą korzyść kliniczną uzasadniającą finansowanie guselkumabu w przypadku leczenia innych postaci łuszczycy. W najnowszej, wydanej w

2020 r. rekomendacji opublikowanej przez HAS podtrzymano stanowisko przedstawione w rekomendacji z 2018 roku.

W 2017 roku AWMSG odrzuciło wniosek o wydanie rekomendacji dla guselkumabu na podstawie kryteriów opublikowanych przez NICE. W czasie rozpatrywania wniosku przez AWMSG w NICE trwały już prace nad rekomendacją dla wnioskowanej interwencji.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla guselkumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Guselkumab	PBAC 2021	Pozytywna/Negatywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim	<p>PBAC odwołał się do rekomendacji z 2020 roku. Decyzja o finansowaniu guselkumabu we wstrzykiwaczu została podtrzymana. Nie zarekomendowano natomiast pozytywnie zwiększenia kosztu refundacji guselkumabu w tej postaci.</p> <p>Uznano, iż GUS nie spełnia kryteriów koniecznych do uzyskania wyższej stawki finansowania niż inne leki biologiczne.</p> <p>Nie wskazano wartości PASI, zgodnie z którymi chorzy powinni być kwalifikowani jako chorzy z łuszczycą o nasileniu ciężkim, jak również nie zdefiniowano maksymalnego czasu leczenia guselkumabem w ramach refundacji.</p>
	PBAC 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim	<p>Wydano pozytywną rekomendację finansową dla guselkumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu zawierającym 100 mg GUS, wskazując, że powinien on znaleźć się na liście refundacyjnej na takich samych zasadach jak już objęty refundacją roztworu GUS w dawce również 100 mg podawanym za pomocą ampułkostrzykawki.</p> <p>Decyzję uzasadniono faktem, iż obydwie formy podania wydają się być porównywalne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, zgodnie z oceną przeprowadzoną przez TGA.</p> <p>Wskazano również, że właściwym komparatorem dla GUS podawanego we wstrzykiwaczu będą w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim inne leki biologiczne stosowane w tej populacji chorych.</p> <p>Nie wskazano wartości PASI, zgodnie z którymi chorzy powinni być kwalifikowani jako chorzy z łuszczycą o nasileniu ciężkim, jak również nie zdefiniowano maksymalnego czasu leczenia guselkumabem w ramach refundacji.</p>
	HAS 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim	<p>Dokument wydany przez HAS dotyczył ponownej oceny guselkumabu.</p> <p>HAS podtrzymuje pozytywną opinię o refundacji guselkumabu w ograniczonym wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na ciężką przewlekłą postać łuszczycy plackowatej, zdefiniowaną jako:</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie leczenia (niewystarczająca odpowiedź na leczenie, przeciwwskazania lub nietolerancja) co najmniej 2 terapii, w tym: leczenia systemowymi lekami innymi niż biologiczne i fototerapii; rozległa postać i/lub oddziaływanie psychospołeczne choroby. <p>Jednocześnie HAS wydał negatywną rekomendację dla refundacji GUS w pozostałych przypadkach klinicznych.</p> <p>W dokumencie nie wskazano ograniczenia czasowego dla leczenia guselkumabem.</p>
	CADTH 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii	<p>Guselkumab jest rekomendowany zgodnie z następującymi zasadami:</p> <ul style="list-style-type: none"> refundacja będzie zbliżona do innych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; w przypadku nieskuteczności GUS po 16 tygodniach leczenie będzie przerywane. <p>Skuteczność jest definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> 90% redukcja w skali PASI w odniesieniu do wartości na początku leczenia i/lub wynik 0 lub 1 w skali IGA (ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badaczy). <p>Koszty związane z refundacją GUS nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Wyniki badań klinicznych <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> wykazały, że guselkumab istotnie statystycznie i klinicznie wpływa na poprawę jakości życia w skali DLQI w porównaniu zarówno do placebo, jak i adalimumabu po 16 tygodniach terapii. Wykazano również wyższą skuteczność w porównaniu do adalimumabu w uzyskaniu wyniku 0 lub 1 w skali IGA oraz PASI 90 w 16. tygodniu. Badanie <i>NAVIGATE</i> wykazało, że chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na ustekinumab po zmianie leku na guselkumab statystycznie istotnie częściej uzyskiwali wynik 0 lub 1 w skali IGA oraz poprawę o co najmniej 2 punkty w porównaniu do chorych, którzy kontynuowali terapię ustekinumabem, Profil bezpieczeństwa guselkumabu był zbliżony do adalimumabu.</p> <p>W dokumencie nie wskazano ograniczenia czasowego dla leczenia guselkumabem. Wskazano jedynie, że leczenie powinno zostać przerwane w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach leczenia GUS.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na ciężką, przewlekłą łuszczycę plackowatą.	<p>Guselkumab wykazuje korzyści kliniczne w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych definiowanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie co najmniej 2 terapii, w tym niebiologicznych leków systemowych i fototerapii; • rozległa postać i/lub znaczący psychospołeczny wpływ choroby przy równoczesnym braku poprawy klinicznej w porównaniu z innymi inhibitorami IL. <p>Dodatkowo wskazano na niewystarczającą korzyść kliniczną uzasadniającą finansowanie guselkumabu w przypadku leczenia innych postaci łuszczycy. Nie wskazano natomiast wartości PASI definiującej ciężkie nasilenie choroby oraz nie zdefiniowano maksymalnego czasu leczenia guselkumabem w ramach refundacji.</p>
	IQWiG 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do terapii systemowej.	<p>Komitet zarekomendował finansowanie guselkumabu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pozytywne rekomendacje zostały wydane na podstawie wykazania wyższych korzyści ze stosowania GUS względem wybranych komparatorów w następujących podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu względem estru kwasu fumarowego lub cyklosporyny lub fototerapii lub sekukinumabu w populacji chorych będących kandydatami do terapii systemowej; • w porównaniu z adalimumabem, infliksymabem, sekukinumabem lub ustekinumabem w populacji chorych, którzy wykazali nieadekwatną odpowiedź na leczenie na terapię systemową, w tym cyklosporynę, metotreksat lub fotochemioterapię, lub u których terapie te były przeciwwskazane lub nietolerowane. <p>W rekomendacji nie wskazano maksymalnego czasu leczenia guselkumabem w ramach refundacji.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	NICE 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Rekomendacja: Guselkumab uzyskał rekomendację NICE u chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu (PASI \geq 10 oraz DLQI \geq 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA lub wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wystąpiła nietolerancja na tą terapię. Podmiot odpowiedzialny zapewnił dostarczenie leku z rabatem wynikającym z uzgodnionego programu dostępu chorych do leczenia. Należy przerwać terapię GUS, jeśli w czasie 16 tygodni u chorego nie zostanie osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie, za którą uznaje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% redukcję w skali PASI lub • 50% redukcję w skali PASI oraz 5-punktową redukcję w skali DLQI w stosunku do wartości początkowych. <p>Jeśli guselkumab zostanie uznany zarówno przez chorych jak i lekarzy za jeden odpowiednich leków, należy zdecydować o podjęciu terapii najtańszym z nich.</p> <p>Uzasadnienie: W badaniach klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazano, że podanie guselkumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę odpowiedzi PASI w porównaniu z adalimumabem oraz placebo zarówno po 16, jak i 24 tygodniach. Na podstawie NMA wykazano, że w osiągnięciu odpowiedzi PASI 75 guselkumab był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż inne inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab). Wykazano także jego statystycznie istotne lepsze wyniki w osiągnięciu PASI75 w porównaniu z sekukinumabem oraz brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności w porównaniu z iksekizumabem. W dokumencie nie wskazano ograniczenia czasowego dla leczenia guselkumabem. Wskazano jedynie, że leczenie powinno zostać przerwane w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach leczenia GUS.</p>
	NCPE 2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do terapii ogólnoustrojowej	W kwietniu 2018 roku, w wyniku niejawnych negocjacji cenowych zarekomendowano refundację GUS.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	PBAC 2018	Negatywna ⁹	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim	PBAC opublikował opinię, w której nie rekomenduje stosowania GUS w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu. Uznano, że wybór ustekinumabu jako głównego komparatora dla GUS był niewłaściwy a jednocześnie wskazano, iż każdy z leków biologicznych aktualnie refundowanych w ramach PBS może zostać zastąpiony przez GUS a tym samym stanowić dla niego komparator.
	SMC 2018	Pozytywna	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	SMC rekomenduje finansowanie guselkumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. Jednocześnie populację chorych zawężono do chorych, którzy nie zareagowali na konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię), nie tolerują lub wykazują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wskazano, iż w 2 badaniach III fazy GUS wykazywał przewagę nad inhibitorem TNF-alfa w łagodzeniu objawów łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. Rekomendacja uwzględnia korzyści związane z programem dostępu do leczenia dla chorych, który poprawia opłacalność guselkumabu i jest uzależniona od ciągłej dostępności GUS w ramach PAS w szkockim NHS lub równoważnej lub niższej ceny katalogowej. W dokumencie nie wskazano ograniczenia czasowego dla leczenia guselkumabem. Wskazano jedynie, że leczenie powinno zostać przerwane w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach leczenia GUS.

⁹ ostatecznie, zgodnie z informacją przedstawioną na stronie internetowej australijskiego Ministerstwa Zdrowia, guselkumab został objęty refundacją w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim od lutego 2019 roku [Komunikat MZ Australii 2019]

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	AWMSG 2017	Odrzucona	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	Wniosek o wydanie rekomendacji spełniał kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE (w czasie wydania rekomendacji przez AWMSG NICE już był w trakcie prac nad rekomendacją).

5. Komparatory

5.1. Wybór komparatorów

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 refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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.

Praktykę kliniczną leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiuje Program lekowy B.49, który obowiązuje od listopada 2021 roku. Zgodnie z zapisami tego Programu w Polsce finansowane ze środków publicznych są następujące leki biologiczne:

- infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol oraz tyldrakizumab (łuszczycyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego);
- ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab oraz ryzankizumab (łuszczycyca plackowata o nasileniu ciężkim).

Zapisy Programu lekowego nie wskazują maksymalnego czasu leczenia dla żadnego z inhibitorów TNF-alfa. Z kolei dla wszystkich pozostałych leków (inhibitory interleukin) czas ten został ograniczony zapisami Programu do maksymalnie 96 tygodni.

Guselkumab jest aktualnie refundowany wyłącznie w populacji dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim a maksymalny czas leczenia chorych tym lekiem w Programie wynosi 96 tygodni.

[REDACTED]

[REDACTED]

- 1) inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab i certolizumab pegol);
- 2) inhibitor IL-17: tyldrakizumab.

Należy dodatkowo podkreślić, iż zgodnie z danymi pochodzącymi ze Sprawozdania NFZ za 2021 r., najczęściej stosowanym przez chorych w ramach Programu lekowego B.49 lekiem biologicznym był adalimumab, którym terapię podjęło 23,9% spośród wszystkich chorych zakwalifikowanych do Programu. Pozostałe inhibitory TNF-alfa stosowane były z niską częstością (infliksymab – u 5,4% chorych, etanercept – u 2,8% chorych, certolizumab pegol – u 0,9% chorych). Tyldrakizumab w 2021 roku zastosowano tylko u jednego chorego, co wynika z faktu, iż jest on refundowany w ramach Programu lekowego od listopada 2021 roku.

[REDACTED]

[REDACTED] w związku z czym nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji w kontekście wnioskowanej populacji.

5.2. Charakterystyka komparatorów

Komparatorami dla guselkumabu w analizowanym wskazaniu są leki biologiczne stosowane aktualnie w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę wszystkich leków biologicznych finansowanych w Polsce w ramach Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)* [Program lekowy].

Tabela 4.
Charakterystyka komparatorów dla guselkumabu

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Inhibitory TNF-alfa					
<p>Adalimumab [ChPL Hyrimoz®]</p> <p>Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 26 lipca 2018 r.</p>	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF-alfa i neutralizuje biologiczną czynność TNF-alfa blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF-alfa, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.</p>	<p>Łuszczycza zwyczajna (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów (RZS); • młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS); • osiowa spondyloartropatia; • łuszczycza zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; • łuszczycowe zapalenie stawów ŁZS; • ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych; • choroba Leśniowskiego-Crohna; • choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego; 	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz® dla chorych na łuszczycę jako dawka początkowa adalimumabu u dorosłych chorych wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Adalimumab finansowany jest w ramach Programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p> <p>Poziom finansowania: bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony naczyniowej oka; zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży. 		
<p>Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®] inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), Kod ATC: L04AB05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A. Data dopuszczenia do obrotu: 16 maja 2014</p>	<p>Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF i wiąże się z nim. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa, ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF-beta). Wykazano, że Certolizumab pegol neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa w sposób zależny od dawki.</p>	<p>Łuszczycza plackowata Produkt leczniczy Cimzia® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego</p> <p>Pozostałe wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) osiowa spondyloartropatia zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa; Łuszczycowe zapalenie stawów 	<p>Dawka nasycająca: Zalecana dawka produktu leczniczego Cimzia® dla chorych na łuszczycę wynosi 400 mg (podawana w 2 wstrzyknięciach podskórnych po 200 mg w tygodniu 0, 2 i 4).</p> <p>Dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie można rozważyć podanie dawki 400 mg, co 2 tygodnie</p> <p>Dostępne dane dotyczące dorosłych chorych z łuszczycą plackową sugerują, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągana w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których brak jest oznak korzyści terapeutycznych w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia. Niektórzy chorzy z początkową częściową odpowiedzią na leczenie mogą uzyskać poprawę w</p>	<p>Certolizumab pegol finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p> <p>Poziom finansowania: bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				przypadku kontynuacji leczenia po 16 tygodniach. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL	
<p>Infliksymab [ChPL Remsima®] Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. Data dopuszczenia do obrotu: 10 września 2013 r.</p>	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa.</p>	<p>Łuszczycza Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). <u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RZS; • choroba Crohna u dorosłych; • choroba Crohna u dzieci; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego; • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK); • ŁZS. 	<p>Łuszczycza – 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Infliksymab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>. Poziom finansowania: bezpłatnie</p>
<p>Etanercept [ChPL Enbrel®] Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa).</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited. Data dopuszczenia do obrotu: 3 luty 2000 r.</p>	<p>Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF-alfa. TNF-alfa i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym,</p>	<p>Łuszczycza zwyczajna (plackowata) Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii</p>	<p>Zaleca się dawkę 25 mg produktu leczniczego Enbrel® dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem leczniczym Enbrel® należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych</p>	<p>Etanercept finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>.</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Kod ATC: L04AB01		które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów.	układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA). <u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RZS; • MIZS; • osiowa spondyloartropatia • ŁZS; • łuszczycy (plackowata) u dzieci i młodzieży. 	dorosłych chorych należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem leczniczym Enbrel®, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL	Poziom finansowania: bezpłatnie
Inhibitory interleukiny 23					
Tildrakizumab [ChPL Ilumetri®] leki immunosupresyjne. Inhibitory interleukiny IL-23. Kod ATC: L04AC17	Podmiot odpowiedzialny: Almirall, S.A. Data dopuszczenia do obrotu: 17 września 2018 r.	Tildrakizumab jako przeciwciało monoklonalne klasy IgG1/k wiąże się specyficznie z podjednostką białkową p19 interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania z IL-12 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23 Tildrakizumab hamuje również uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin	Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Produkt leczniczy Ilumetri® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego	Zalecana dawka produktu leczniczego Ilumetri® dla chorych na łuszczycę to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. U dorosłych chorych posiadających pewne cechy (np. wysokie obciążenie chorobą, masę ciała ≥ 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność.	Tildrakizumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> . Poziom finansowania: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>W przypadku dorosłych chorych niewykazujących żadnej odpowiedzi po 28 tygodniach stosowania produktu leczniczego należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych wykazujących początkową odpowiedź częściową można uzyskać poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 28 tygodni.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	

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

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

Jak wskazano w dokumencie wydanym przez EMA odpowiedź na leczenie w łuszczycy powinna być udokumentowana jako różnica między wartością początkową i obserwowaną po leczeniu zarówno na powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą, jak i trzema głównymi objawami skórnymi (rumień, łuska i uniesienie). Do oceny odpowiedzi na leczenie można wykorzystać:

- BSA: oszacowanie powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą można wykonać za pomocą obszaru dłoni, który stanowi około 1% całkowitej powierzchni ciała;
- ogólną ocenę nasilenia objawów przez lekarza (PGA lub inny, odpowiednio zwalidowany ogólny wynik): ogólna ocena nasilenia choroby u chorych w 6 lub 7-punktowej skali, wynik w zakresie od nasilenia „ciężkiego” do „czystej skóry”;

- PASI: ocena rozległości łuszczycy w czterech miejscach anatomicznych z objawami rumienia, łuski i uniesienia skóry. Wyniki PASI zawierają się w przedziale od 0 do 72 pkt [EMA 2004].

W badaniach klinicznych, w których stosowano ocenę PASI zarówno >50%, jak i >75% poprawa względem wartości początkowych była uznawana za klinicznie istotną. Wynik „czysta lub prawie czysta skóra” został zdefiniowany jako poprawa PASI >90%. Zasadniczo najlepszym dowodem skuteczności leczenia jest odsetek chorych, którzy podczas leczenia uzyskali wynik „czysta lub prawie czysta skóra” (PASI >90%). W badaniach obejmujących chorych z ciężką postacią choroby, chorzy, którzy osiągnęli wynik „łagodne zmiany” (PASI >75%), mogą być również uznawani za chorych z odpowiedzią na leczenie [EMA 2004].

Skuteczność leku oceniana przez chorego może być drugorzędowym lub trzeciorzędowym punktem końcowym w kluczowych badaniach klinicznych. Miary te odpowiadają zarówno skuteczności leczenia ocenianej przez chorych, jak i ocenom na podstawie skal jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w dermatologii, m.in.:

- złagodzenie objawów (świąd, bolesność);
- tolerancja nowego środka, akceptowalność kosmetyczna, łatwość stosowania;
- ocena ogólnego nasilenia objawów w ocenie chorego;
- jakość życia oceniona na podstawie DLQI [EMA 2004].

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

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

Efekty zdrowotne uzyskane w wyniku terapii guselkumabem poddane zostaną analizie w jak najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych, jaką jest łuszczycyca plackowata, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Prace nad przeglądami będą przebiegały 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* [Rozporządzenie MZ 2021].

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

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

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

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

8. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Tremfya®, wnioskowanego Programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 5.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli; łuszczycy plackowatej [REDACTED] chorzy, u których: <ul style="list-style-type: none"> nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC. <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, [REDACTED]</p>
Interwencja	<p>Guselkumab w dawce zgodnej ChPL Tremfya®, tj. stosowany w dawce 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 8 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.</p>	<p>Inna niż wyżej wymieniona.</p>
Komparatory¹⁰	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej [REDACTED]</p> <ol style="list-style-type: none"> inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT); inhibitor IL-23: tydrakizumab (TIL). <p>Dawkowanie leków zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla poszczególnych substancji.</p>	<p>Niezgodny z założonymi</p>

¹⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); • odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); • aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹¹)	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

9. Załączniki

9.1. Zestawienie rekomendacji AOTMiT

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ilumetri (tildrakizumab)	RP Ilumetri 2020	Pozytywna uwarunkowana	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ilumetri (tildrakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Jednocześnie warunkiem jest obniżenie kosztów leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla płatnika publicznego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla płatnika publicznego.</p> <p>Pozytywna rekomendacja uwarunkowana jest wynikami analizy klinicznej porównującej bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo tildrakizumabu i etanerceptu oraz metaanalizy sieciowej w ramach której porównywano tildrakizumab z 6 komparatorami. W badaniach odnotowano istotnie statystyczne różnice na korzyść tildrakizumabu w zakresie odpowiedzi na leczenie w skali PASI w okresie 12 i 28 tyg. Istotnie statystyczna przewaga była obserwowana również odnośnie zmiany wyniku w skali DLQI w porównaniu z etanerceptem w okresie obserwacji wynoszącym 12, jak i 28 tygodni. Również analiza profilu bezpieczeństwa wykazała istotnie statystyczne różnice na korzyść tildrakizumabu względem etanerceptu w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz występowania rumienia w miejscu wkłucia.</p>
Cosentyx (sekukinumab)	RP Cosentyx 2021	Pozytywna i negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji wydał zarówno negatywną, jak i pozytywną rekomendację dla objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nie było możliwe przedstawienie szczegółowego uzasadnienia rekomendacji, ze względu na zakresienia danych zastrzeżonych jako poufne.</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Hyrimoz® (adalimumab)	RP Hyrimoz 2021	Pozytywna uwarunkowana	Chorzy na umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej), którzy są kandydatami do leczenia systemowego	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml oraz Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły we wskazaniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, w ramach refundacji aptecznej. Rekomendacja uwarunkowana jest ustaleniem instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków podatnika.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków płatnika.</p> <p>Ocena skuteczności stosowanej technologii została przeprowadzona głównie w oparciu o badanie porównujące adalimumab z metotreksatem. W 16 tygodniu terapii w grupie stosującej adalimumab zaobserwowano statystycznie istotnie większy odsetek chorych osiągających PASI 50, PASI 70, PASI 90, PASI 100 oraz PGA 0 1. Również wyniki przeglądu systematycznego potwierdzają istotnie statystyczne różnice w zakresie PASI na korzyść adalimumabu.</p>
Skyrizi® (risankizumab)	RP Skyrizi 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (risankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez wnioskodawcę powinien zostać pogłębiony, ponieważ nie ma pewności, że</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wnioskowana technologia zachowa efektywność kosztową dla porównań z pozostałymi komparatorami.
Cimzia® (certolizumab pegol)	RP Cimzia 2019	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p>Negatywna opinia Prezesa związana jest faktem, braku możliwości jednoznacznej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora oraz pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.</p>
Zasadność wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”	ORP 2019	Pozytywna/pozytywna warunkowa	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, z wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10 oraz zmianą zapisu dot. przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.</p> <p>Uzasadnienie: Zmiana dotycząca obniżenia wymaganej wartości PASI (>7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu powoduje obniżenie progę ponownej kwalifikacji do programu lekowego. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii może to wpłynąć w niewielkim stopniu na zwiększenie docelowej populacji (od 10% do 15%). Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu będzie wiązało się ze wzrostem populacji docelowej o około 12,5% (tj. 35 chorych w pierwszym i 42 chorych w drugim roku refundacji), natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 1,2 mln. PLN w pierwszym i 1,4 mln. PLN w drugim roku refundacji. Należy zauważyć, że dostępne rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do tego zagadnienia,</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>podobnie jak zapisy ChPL dla leków stosowanych w programie. Nie odnaleziono również dowodów klinicznych wskazujących na zasadność obniżenia PASI poniżej 10.</p> <p>Zapis dotyczący przerwania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wprowadza możliwość przerwania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wcześniej niż po upływie określonego czasu, a więc wcześniej niż w obecnej wersji programu. Jednocześnie zapis „...udział pacjenta w programie należy przerwać...” jest niespójny z nowo dodanym punktem C.3.4, który wprowadza możliwość zmiany terapii w przypadku stwierdzenia nieskuteczności dotychczasowego leczenia. W związku z tym proponuje się wprowadzenie dodatkowego warunku: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.</p>
Tremfya® (guselkumab)	RP Tremfya 2019	Pozytywna warunkowa	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęciem refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego na osiągnięciu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, jednak pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej guselkumabu w porównaniu z adalimumabem.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej w porównaniu z wybranymi komparatorami. W związku z faktem, że jedynie dla porównania guselkumabu z adalimumabem jest możliwość wiarygodnej oceny skuteczności, instrument dzielenia ryzyka, należy zmodyfikować w taki sposób, aby wnioskowana technologia wykazywała efektywność kosztową dla porównania z adalimumabem.</p>
Skilarence® (fumaran dimetylu)	RP Skilarence 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumaran dimetylu) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz przeznaczeń.</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.</p>	<p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne refundacyjne uważa, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii jest niezasadne. Zdaniem Prezesa Agencji zadecydowanie o słuszności finansowania wnioskowanej technologii jest utrudnione z uwagi na liczne ograniczenia, a także brak jednolitego podejścia w przedstawionych przez wnioskodawcę analizach: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.</p>
<p>Taltz® (iksekizumab)</p>	<p>RP Taltz 2017</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami w zakresie zmniejszenia zmian skórnych oraz poprawy jakości życia u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Należy przy tym mieć na uwadze, że analiza charakteryzuje się ograniczeniami w odniesieniu do charakterystyki populacji docelowej, która nie do końca odpowiada populacji określonej programem lekowym, zaś w przypadku części komparatorów wnioskowanie oparto na wynikach porównania pośredniego. Istotnym aspektem jest także brak wiarygodnych danych z badań długookresowych, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu w okresie 96 tygodni.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu leczniczego Taltz® pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynikach porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które</p>

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

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	RP Humira 2013	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą ciężką.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p>Uzasadnienie: W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu oraz zasad ich monitorowania.</p>
Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	RP Remsima 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną i ciężką.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN¹²: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)", z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Infliksymab jest substancją czynną o ugruntowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak w ocenie Prezesa proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych</p>

¹² EAN, ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>preparatów infliksymabu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p>Z uwagi na fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, nieracjonalna jest zmiana mechanizmu finansowania z tańszego na droższy.</p>
Stelara® (ustekinumab)	RP Stelara 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, ampułkostrzykawka w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0 – Ustekinumab.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem infliksymabu w krótkim horyzoncie czasowym. Przedstawione dowody naukowe dotyczące długiego okresu terapii (badania jednoramienne w małych populacjach) nie pozwalają na ocenę siły interwencji względem infliksymabu. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.</p>
	RP Stelara 2012	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD10: L40.0)". Ustekinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, potwierdzoną wieloma badaniami klinicznymi, a także o dobrym profilu bezpieczeństwa. Udostępnienie wnioskowanej technologii lekowej może przynieść wymierną korzyść grupie chorych z nasiloną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej przy niepowodzeniu terapii klasycznymi</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.
Enbrel® (etanercept)	RP Enbrel 2013	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, odpornej na leczenie standardowe.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p>Uzasadnienie: Udowodniono skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa w przypadku ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe. Spośród terapii biologicznych z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu i ustekinumabu tylko produkt leczniczy Enbrel® (etanercept) posiada wskazanie do stosowania w populacji dzieci od 6 do 18 r.ż. z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia systemowego.</p>
Leczenie Łuszczycy lekami biologicznymi. Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.	RP 2011	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub naświetlania fotochemioterapią.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej.</p>
Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego	RP 2009	Pozytywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy, niereagujący na leczenie systemowe	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>			<p>lub nietolerujący takiego leczenia.</p>	<p>Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego”, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. kwalifikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia; b. kwalifikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne; c. zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; d. objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p>Uzasadnienie: Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji chorych leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny chorych, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

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

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.4.4
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	27
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Tremfya®	45
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla guselkumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje	51
Tabela 4. Charakterystyka komparatorów dla guselkumabu.....	60
Tabela 5. Schemat PICOS	69
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	73
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	83

11. Bibliografia

Źródło	Referencja
<i>Abuabara 2010</i>	Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B. i in., Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K., Br J Dermatol. 2010, 163(3): 586-92
<i>Alinia 2017</i>	Alinia H., Moradi Tuchayi S., Smith J.A., i in., Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring, Br J Dermatol 2017, 176 (3): 759-764
<i>AOTMiT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Warszawa 2016
<i>Armstrong 2020</i>	Armstrong A. W., Read C., Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review, Jama 2020, 323(19), 1945-1960
<i>BASiW 2020</i>	https://mpz.mz.gov.pl/platforma-basiw/ (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Basko-Piluska 2012</i>	Basko-Piluska, J.L. and V. Petronic-Rosic, Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. Psoriasis: Targets and Therapy, 2012. 2: p. 67-76
<i>Bhosle 2006</i>	Bhosle M.J., i in., Quality of life in patients with psoriasis. Health Qual Life Outcomes, 2006. 4: p. 35
<i>Boehncke 2015</i>	Boehncke W.H., Schön M.P., Psoriasis, Lancet 2015, 386 (9997): 983-94
<i>Bożek 2016</i>	Bożek A., Reich A., W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?, In Forum Dermatologicum 2016, Vol. 2, No. 1, pp. 6-11
<i>Chabros 2020</i>	Chabros P., Pietrzak A., Gągała J., i in., Psoriatic arthritis—classification, diagnostic and clinical aspects, Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(1)
<i>ChPL Cimzia®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Cosentyx®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Enbrel®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Hyrimoz®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Ilumetri®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Remsima®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Skyrizi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Stelara®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Taltz®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)

Źródło	Referencja
<i>ChPL Tremfya®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.05.2022 r.)
<i>Claudepierre 2018</i>	Claudepierre P., Lahfa M., Levy P. i in., The impact of psoriasis on professional life: PsoPRO, a French national survey, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018, 32(10): 1702-1709
<i>EAU 2015</i>	European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354 (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>EMA 2004</i>	European Medicines Agency, GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS, 2004
<i>EMA EPAR 2017</i>	European Medicines Agency, Assessment report Tremfya®, 2017
<i>EMA 2014</i>	European Medicines Agency, Summary of the risk management plan (RMP) for Otezla (apremilast), 2014, EMA/741412/2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003746/WC500177381.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Feldman 2016</i>	Feldman S.R., Bushnell D.M., Klekotka P.A., i in., Differences in psoriasis signs and symptom severity between patients with clear and almost clear skin in clinical practice, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 2016, 27 (3): 224-227
<i>Feldman 2014</i>	Feldman, S.R., Malakouti M., Koo J.Y., Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. <i>Dermatology online journal</i> , 2014. 20(8)
<i>Gladman 2017</i>	Gladman D.D., Pouli Y., Adams K., i in., Treating Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Position Paper on Applying the Treat-to-target Concept to Canadian Daily Practice, <i>The Journal of Rheumatology</i> , <i>J Rheumatol.</i> 2017 Apr;44(4):519-534
<i>Gniadecki 2015</i>	Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E., i in., Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris, <i>Br J Dermatol</i> 2015, 172 (1): 244-252
<i>Gottlieb 2011</i>	Gottlieb A. B., Leonardi C., Kerdel F., i in., Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis, <i>British Journal of Dermatology</i> 2011, (165): 652-660
<i>Health Canada Cosentyx®</i>	Health Canada (2016a). Cosentyx® (Secukinumab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034577.PDF (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Health Canada Enbrel®</i>	Health Canada (2017). Enbrel® (etanercept), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038440.PDF (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Health Canada Humira®</i>	Health Canada (2017b). Humira® (adalimumab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037750.PDF (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Health Canada Inflectra®</i>	Health Canada (2016). Inflectra® (infliximab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035250.PDF (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Health Canada Remicade®</i>	Health Canada (2016b). Remicade® (Infliximab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034614.PDF (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Health Canada Taltz™</i>	Health Canada (2017c). Taltz™ (ixekizumab), https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038374.PDF (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Higgins 2021</i>	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021 (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Hong 2008</i>	Hong, J., B. Koo, and J. Koo, The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease, <i>Dermatologic therapy</i> , 2008. 21(1): p. 54-59

Źródło	Referencja
<i>Jabłońska 2008</i>	Jabłońska S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008
<i>Jankowiak 2020</i>	Jankowiak, B., Kowalewska, B., Krajewska-Kułak, E., i in., Stigmatization and quality of life in patients with psoriasis, <i>Dermatology and Therapy</i> 2020, 10(2), 285-296
<i>Kamiya 2019</i>	Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., i in., Risk factors for the development of psoriasis, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2019, 20(18), 4347.
<i>Kaszuba 2016</i>	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A., Łuszczycza, <i>Dermatologia geriatryczna pod red. Kaszuby A., Szepietowskiego J., Adamskiego Z., Tom I</i> , Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
<i>Komunikat MZ Australii 2019</i>	Medicines for the treatment of psoriasis listed on the PBS , https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/medicines-for-the-treatment-of-psoriasis-listed-on-the-pbs (data dostępu: 12.05.2022 r.)
<i>Korman 2015</i>	Korman N.J., Zhao Y., Pike J., i in., Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity, <i>Dermatol Online J.</i> 2015;21(10).
<i>Kim 2017</i>	Kim W.B., Jerome D., Yeung J., Diagnosis and management of psoriasis. <i>Can Fam Physician.</i> 2017;63(4):278-285.
<i>Klasyfikacja ICD-10</i>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r)
<i>Krakballe 2014</i>	Krakballe K., Van de Kerkhof P., Gordon K., Unmet needs in the treatment of psoriasis, <i>Eur J Dermatol</i> 2014; 24(5): 523-32
<i>Levin 2014</i>	Levin E.C., Gupta R., Brown G., i in., Biologic fatigue in psoriasis, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 2014, 25 (1): 78-82
<i>Lin 2018</i>	Lin, P.T., S.H. Wang, and C.C. Chi, Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. <i>Sci Rep</i> , 2018. 8(1): p. 16068.
<i>Liu 2020</i>	Liu T, Li S, Ying S i in, The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. <i>Front Immunol.</i> 2020;11: 1-13
<i>Martínez-García 2014</i>	Martínez-García E., Arias-Santiago S., Valenzuela-Salas I., i in., Quality of life in persons living with psoriasis patients. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2014, 71(2), 302-307.
<i>Martínez-Ortega 2019</i>	Martínez-Ortega, J.M., et al., Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study. <i>J Psychosom Res</i> , 2019. 124: p. 109780
<i>Mease 2014</i>	Mease, P.J., Armstrong W. A., Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. <i>Drugs</i> , 2014. 74(4): p. 423-41
<i>Medexpress 2022</i>	Medexpress, Debata Medexpressu: Łuszczycza plackowata, 2022, https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycza-plackowata/84129 (data dostępu: 12.05.2022 r.)
<i>Medexpress 2020</i>	Medexpress, Łuszczycza: czas na indywidualizację leczenia, 2020, https://www.medexpress.pl/luszczycza-czas-na-indywidualizacje-leczenia/79143 (data dostępu: 02.06.2022 r.)
<i>Menter 2008</i>	Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R. i in., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008; (58): 826-850
<i>Menter 2016</i>	Menter A., Papp K.A., Gooderham M., i in., Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2016, 30 (7): 1148-1158.
<i>Michalska 2020</i>	Michalska A. D., Łuszczycza - etiopatogeneza i leczenie, <i>Problemy nauk medycznych i nauk o zdrowiu</i> 2020.

Źródło	Referencja
<i>MP 2022</i>	Medycyna praktyczna, Łuszczycyca – przyczyny, objawy, leczenie, https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74363,uszczycyca (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>MPZ 2020</i>	Mapy potrzeb zdrowotnych 2019, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych, BASiW - 52_epidemiologia_MPZ2020 (mz.gov.pl) (data dostępu: 08.02.2022)
<i>MPZ dla Polski</i>	Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, 2018; http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>MPZ dla województwa śląskiego</i>	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób skóry dla województwa śląskiego, 2018 http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/18_choroby_skory_województwo_slaskie-1.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Naneman-Hirsh 2011</i>	Naneman-Hirsh A., Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych chorych na łuszczycę, Rozprawa doktorska, Poznań 2011
<i>New Tremfya® 2018</i>	New Tremfya® (guselkumab) data demonstrates long-term skin clearance in patients with moderate psoriasis., 2018, https://www.jnj.com/media-center/press-releases/new-tremfya-guselkumab-data-demonstrates-long-term-skin-clearance-in-patients-with-moderate-to-severe-plaque-psoriasis (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>No 2018</i>	No, D.J., et al., Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. J Dermatolog Treat, 2018. 29(5): p. 460-466.
<i>Nockowski 2016</i>	Nockowski P., Łuszczycyca – charakterystyka, możliwości leczenia, 2016 https://docplayer.pl/19154193-Luszczycyca-charakterystyka-choroby-mozliwosci-leczenia.html (data dostępu: 06.05.2022 r.)
<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
<i>Ogawa 2020</i>	Ogawa K., Okada Y., The current landscape of psoriasis genetics in 2020, Journal of Dermatological Science 2020, 99(1), 2-8.
<i>Opinia BAD</i>	NICE, Professional organisation submission, Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID1075]
<i>Owczarczyk-Saczonek 2017</i>	Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą. Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej 2017, 71.
<i>Pickard 2017</i>	Pickard A.S., Gooderham M., Hartz S., i in., EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis, J Med Econ. 2017; 20(1):19-27
<i>POZ 2022</i>	Termedia, <i>Personalizacja leczenia w chorobach autoimmunologicznych</i> , https://www.termedia.pl/mz/Personalizacja-leczenia-w-chorobach-autoimmunologicznych-,45642.html (data dostępu: 02.06.2022 r.)
<i>Program lekowy</i>	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
<i>PTD 2010</i>	Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., i in., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów), 2010
<i>Puig 2017</i>	Puig L., Thom H., Mollon P, i in., Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis, J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(2):213-220
<i>PZ 2021</i>	Polityka Zdrowotna, Konieczny równy dostęp do terapii w chorobach autoimmunizacyjnych, 2021, https://www.politykazdrowotna.com/79199,konieczny-rowny-dostep-do-terapii-w-chorobach-autoimmunizacyjnych (data dostępu: 02.06.2022 r.)

Źródło	Referencja
<i>Raciborski 2015</i>	Raciborski F., Samoliński B., Raport Fundacji na rzecz Zdrowego Starzenia się pt. Konstruktyni. Zdrowi – Aktywni – Konstruktyni. Warszawa, 2015
<i>Rendon 2019</i>	Rendon A., Schäkel K., Psoriasis pathogenesis and treatment, International journal of molecular sciences 2019, 20(6), 1475.
<i>Rozporządzenie MZ 2021</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2022 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Schmitt 2015</i>	Schmitt J., Küster D., Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis, Arch Dermatol Res 2015; 307 (5): 451-453
<i>Sprawozdanie NFZ za 2021 r.</i>	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r., https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>Tinggaard 2021</i>	Tinggaard A. B., Hjuler K. F., Andersen I. T., i in., Prevalence and severity of coronary artery disease linked to prognosis in psoriasis and psoriatic arthritis patients: a multi-centre cohort study, Journal of Internal Medicine 2021, 290(3), 693-703.
<i>Ustawa o refundacji</i>	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
<i>Viswanathan 2015</i>	Viswanathan H.N., Chau D., Milmont C.E., i in., Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis, J Dermatolog Treat. 2015; 26(3):235-9
<i>Walniczek 2018</i>	Walniczek P., Problem jakości życia u chorych z łuszczycą, Współczesne Pielęgniarstwo i Ochrona Zdrowia 2018, (3), 70-72.
<i>Warren 2015</i>	Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z., i in., Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR), J Invest Dermatol 2015, 135 (11): 2632-2640.
<i>Warren 2011</i>	Warren, R.B., Kleyn C.E., Gulliver W.P., Cumulative life course impairment in psoriasis: patient perception of disease-related impairment throughout the life course, Br J Dermatol. 2011, 164 Suppl 1: 1-14
<i>Wielowieyska-Szybińska 2012</i>	Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX, 2: 123–127
<i>Wojciechowska 2020</i>	Wojciechowska M., McFarlane O., Żaroń A., Złożona problematyka łuszczycy wyzwaniem dla polityki społecznej i zdrowotnej. Rola zdrowia publicznego. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu 2020, 26(1), 24-28.
<i>Wong 2012</i>	Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Int J Rheumatol. 2012; 1-10
Wytyczne kliniczne rekomendacje	
<i>AAD-NPF 2019</i>	Menter A., Strober B. E., Kaplan D. H., Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. Journal of the American Academy of Dermatology 2019, 80(4), 1029-1072.
<i>AWMSG 2017</i>	All Wales Medicines Strategy Group, guselkumab (Tremfya®), https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/guselkumab-tremfya/ (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>BAD 2020</i>	Smith C. H., Yiu Z. Z. N., Bale T., i in., British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. British Journal of Dermatology 2020, 183(4), 628-637.

Źródło	Referencja
<i>CADTH 2018</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Review Committee final recommendation, Guselkumab (Tremfya — Janssen Inc.) Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy, 2018. 1-9
<i>EuroGuiDerm 2022</i>	Nast. A., Smith C., Spuls P. I., i in., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2020, 34(11), 2461-2498.
<i>FSD 2019</i>	Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i in., French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483
<i>HAS 2020</i>	Haute Autorite de Sante, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION TREMFYA, 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/tremfya_summary_ct18054.pdf (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>HAS 2018</i>	Haute Autorite de Sante, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY TREMFYA, 2018, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/tremfya_sapub_ct16892_en_val.pdf (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>IQWiG 2018</i>	IQWiG, Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII - Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients in accordance with the German Social Code, Book V (SGB V), section 35a – Guselkumab, May 17, 2018
<i>NCPE 2018</i>	NCPE 2018 http://www.ncpe.ie/drugs/guselkumab-tremfya/ (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>NICE 2018</i>	NICE 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ta521/resources/guselkumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82606835435461 (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>ORP 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 212/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-6
<i>PBAC 2021</i>	PBAC, Public Summary Document GUSELKUMAB, 2021, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/guselkumab-psd-mar-2021.pdf , (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>PBAC 2020</i>	PBAC, Public Summary Document GUSELKUMAB, 2020, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/guselkumab-psd-july-2020.pdf (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>PBAC 2018</i>	PBAC, Public Summary Document GUSELKUMAB, 2018, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/guselkumab-psd-march-2018.pdf (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>PTD 2020</i>	Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., I in., Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(2).
<i>PTD 2018a</i>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna 2018
<i>RP 2011</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego., 2011, 1-13
<i>RP 2009</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zakwalifikowania „Leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz

Źródło	Referencja
	ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, 2009, 1-2
<i>RP Cimzia® 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 61/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
<i>RP Cosentyx® 2021</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 144/2021, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 grudnia 2021 r. w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego [pozostała część tytułu jest niejawna].
<i>RP Cosentyx® 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2016, 1-12
<i>RP Enbrel® 2013</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)", 2013, 1-12
<i>RP Humira® 2015</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-17
<i>RP Humira® 2013</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L40.0)”, 2013, 1-9
<i>RP Hyrimoz® 2021</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 50/2021, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 maja 2021r. w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu [część tytułu niejawna] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.
<i>RP Ilumetri® 2020</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 48/2020, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 września 2020 r. w sprawie oceny leku Ilumetri (tylindakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.
<i>RP Remsima® 2015</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, 2015, 1-18
<i>RP Skilarence® 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 19/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skilarence (fumarany dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, 2019, 1-19
<i>RP Skyrizi® 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 90/2019 z dnia 16 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab) we

Źródło	Referencja
	wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
<i>RP Stelara® 2015</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” 2015, 1-15
<i>RP Stalera® 2012</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy popolitej z zastosowaniem ustekinumabu” 2012, 1-10
<i>RP Taltz® 2017</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
<i>RP Tremfya® 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-17
<i>SMC 2018</i>	Scottish Medicines Consortium, guselkumab 100mg solution for injection (Tremfya®), 2018