



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

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:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 28.04.2022 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 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vedim 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	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania	19
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	20
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	27
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	39
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba medyczna	41
4. Interwencja – bimekizumab	44
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu	47

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	47
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	52
5. Komparatory	55
6. Efekty zdrowotne.....	69
7. Rodzaj i jakość dowodów	70
8. Kierunki analiz – PICOS	72
9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	75
10. Załączniki	76
10.1. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	76
11. Spis tabel	86
12. Bibliografia.....	87

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD-NPF	ang. <i>American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy
ADA	adalimumab
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologów
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
BIM	bimekizumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – skala do oceny powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę
BRO	brodalumab
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CERT	certolizumab pegol
CHO	ang. <i>Chinese Hamster Ovary</i> – jajnik chomika chińskiego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLCI	ang. <i>cumulative life course impairment of psoriasis</i> – skumulowane pogorszenie przebiegu życia
CYP450	cytochrom P450
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik oceniający jakość życia osób z chorobami dermatologicznymi
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
FDLQI	ang. <i>Family Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik oceniający jakość życia osób będących rodziną osób z chorobami dermatologicznymi
FSD	ang. <i>French Society of Dermatology</i> – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne
GUS	guselkumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA-Cw*06	allel obecny w ludzkim genomowym DNA

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Ig	immunoglobulina
IL	interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IKS	iksekizumab
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
mAB	ang. <i>monoclonal antibody</i> , przeciwciało monoklonalne
m.c.	masa ciała
mDC	mieloidalne komórki dendrytyczne
MET	metotreksat
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MZ	Minister Zdrowia
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych
pDC	plazmacytoidalne komórki dendrytyczne
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
PSORS1	specyficzny obszar chromosomu zajmowany przez gen PSORS1
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RIS	Ryzankizumab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SEK	Sekukinumab
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
Th	limfocyty T pomocnicze
TIL	Tyldrakizumab
UST	Ustekinumab
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
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):

<p>POPULACJA</p>	<p>Łuszczycza (ICD-10: L.40.0) przewlekłą, zapalną, nawracającą chorobą skóry o podłożu autoimmunologicznym oraz trudnym do przewidzenia przebiegu. Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy.</p> <p>Populację docelową stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®.</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.</p>
<p>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA</p>	<p>Łuszczycza w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Łuszczycza plackowata, jako przewlekła ogólnoustrojowa choroba zapalna, związana jest z występowaniem chorób współistniejących (np. depresji, ŁZS, zespołu metabolicznego, otyłości). Co więcej, każde zaostrzenie występujące w przebiegu łuszczycy wiąże się u takich chorych również z pogorszeniem chorób współistniejących.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego po niepowodzeniu stosowania klasycznych leków systemowych, jak również w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania chorzy na łuszczycę kwalifikują się do leczenia biologicznego.</p> <p>W Polsce leczenie biologiczne jest dostępne dla chorych na łuszczycę plackowatą w ramach Programu lekowego. Program ten obejmuje aktualnie zbiór substancji o zróżnicowanych mechanizmach działania, tj. zarówno inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol), jak również inhibitory interleukin (ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab). Wydawać by się mogło, że szeroki zakres możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zabezpiecza wszystkie potrzeby chorych na łuszczycę plackowatą. Mimo dostępności licznych terapii u wielu chorych nadal nie jest możliwe osiągnięcie najważniejszego celu terapeutycznego w postaci całkowitej eliminacji łuszczycowych zmian skórnych. Jest to realna, niezaspokojona potrzeba chorych na łuszczycę polegająca na braku dostępu do leczenia mogącego zapewnić szybką, wysoką i trwałą odpowiedź na leczenie, jednocześnie korzystnie wpływając na poprawę jakości życia związanej z chorobą. Dodatkowo warto wskazać, że z czasem u części chorych dochodzi do utraty odpowiedzi na przyjmowane leki.</p>

	<p>Należy jednak podkreślić, iż w analizowanym wskazaniu zarejestrowany został bimekizumab, który reprezentuje najbardziej innowacyjny mechanizm działania spośród leków z grupy IL-17, dzięki któremu możliwe jest uzyskanie jeszcze wyższych efektów zdrowotnych.</p> <p>Bimekizumab jest pierwszym lekiem, który w odróżnieniu od innych IL-17, takich jak sekukinumab czy iksekizumab, wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na IL-23. Tym samym lek ten stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na łuszczycę plackowatą.</p> <p>W badaniach klinicznych wskazano, że leczenie z zastosowaniem BIM charakteryzuje się wysoką skutecznością już po pierwszym podaniu leku a od 16 tygodnia większość chorych nie odczuwa już wpływu choroby na jakość życia. Co więcej, uzyskane efekty utrzymują się w przez co najmniej 2 lata i co warto podkreślić, ich utrzymanie jest możliwe przy zastosowaniu leku co 8 tygodni. Inne leki z grupy IL-17 podawane są co 4 tygodnie.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Bimekizumab w dawce zgodnej ChPL Bimzelx®, tj. 320 mg s.c. (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16., a następnie co osiem tygodni.</p> <p>W przypadku chorych, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>U chorych w podeszłym wieku ≥ 65lat dostosowanie dawki nie jest wymagane.</p> <p>Bimekizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne podklasy IgG1/k, wiążące się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF. Blokuje to ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Hamując działanie wymienionych cytokin prozapalnych, Bimekizumab normalizuje stan zapalny skóry, co prowadzi do złagodzenia objawów klinicznych charakterystycznych dla łuszczycy. W badaniach in vitro udowodniono, że bimekizumab ma większy wpływ hamujący na ekspresję genów związanych z łuszczycą oraz produkcją cytokin, niż w trakcie inhibicji wyłącznie IL-17A.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej (dawkowanie leków zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla poszczególnych substancji):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) adalimumab (ADA), 2) etanercept (ETA), 3) infliksymab (INF), 4) ustekinumab (UST), 5) iksekizumab (IKS), 6) sekukinumab (SEK), 7) ryzankizumab (RIS), 8) tyltrakizumab (TIL), 9) guselkumab (GUS), 10) certolizumab pegol (CERT)
<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); • ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS; • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

METODYKA

- 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 Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 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, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab) w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycyca (ICD-10: L.40.0)¹ przewlekłą, zapalną, nawracającą chorobą skóry o podłożu autoimmunologicznym oraz trudnym do przewidzenia przebiegu. Częstość występowania choroby na świecie to około 2%. Rozpowszechnienie łuszczycy zależy od rejonu geograficznego – choroba w najmniejszym stopniu dotyczy populacji azjatyckiej i afrykańskiej, natomiast w populacjach kaukaskich i skandynawskich choroba ta dotyczy nawet 11% społeczeństwa [Kamiya 2019].

Choroba ta występuje z podobną częstością u obu płci, a także może występować w każdym wieku [Wielowieyska-Szybińska 2012, MPZ 2019].

W klasyfikacji łuszczycy wyróżnia się następujące jej rodzaje:

- Łuszczycę zwyczajną (plackowatą);
- Łuszczycę odwróconą;
- Łuszczycę kropelkowatą;
- Łuszczycę krostkową;
- Łuszczycę erythrodermiczną [Rendon 2019].

Ponadto wyróżnia się również:

- Łuszczycę łagodną skóry gładkiej;
- Łuszczycę skóry owłosionej głowy;
- Łuszczycę twarzy;
- Łuszczycę rąk i stóp;
- Łuszczycę paznokci;
- Łuszczycę wieku dziecięcego [PTD 2020, część I].

Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w

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

okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy [*Wielowieyska–Szybińska 2012*].

Łuszczycą w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie 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*].

3.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza łuszczycy jest złożona i nie są w pełni poznane mechanizmy odpowiedzialne za jej powstawanie. Kluczowe znaczenie dla rozwoju łuszczycy ma nadmierna aktywacja układu odpornościowego. Badania wskazują, że łuszczycą jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym i na jej rozwój mają wpływ czynniki epigenetyczne, genetyczne i środowiskowe [*Zeng 2021, Rendon 2019, Armstrong 2020*].

Czynniki epigenetyczne zmieniają ekspresję genów różnych typów komórek bez pierwotnej zmiany sekwencji DNA. Wśród tych czynników można wymienić modyfikacje białek histonowych, obecność niekodujących odcinków RNA (ncRNAs), nieprawidłowe modyfikacje DNA w keratynocytach i komórkach układu odpornościowego [*Zeng 2021*].

W patogenezie łuszczycy dominującą rolę odgrywa wydzielanie cytokin przez zaktywowane komórki układu odpornościowego takie jak plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDC), keratynocyty, komórki NK czy makrofagi. Powoduje to aktywację mieloidalnych komórek dendrytycznych (mDC), które wydzielają IL-12 i IL-23. IL-12 oddziałuje na naiwne limfocyty T indukując odpowiedź Th1, natomiast IL-23 odpowiada za przetrwanie i proliferację komórek Th17 i Th22. Badania wskazują, że dominującym szlakiem zapalnym jest 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 [*Armstrong 2020, Liu 2020*]. Bimekizumab jest pierwszym lekiem przeciwłuszczycowym, który wykazuje kompleksowe działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F [*Glatt 2018, Adams 2020*]. Jak wspomniano powyżej, IL-17 jest częścią kluczowego szlaku zapalnego, w którego skład wchodzi również IL-23, dlatego oddziaływanie na IL-17 wpływa pośrednio także na ekspresję IL-23 [*Liu 2020*].

Wzrost ekspresji IL-17A i IL-17F jest związany ze stanem przewlekłego stanu zapalnego, dlatego selektywna neutralizacja jednocześnie obydwu tych interleukin przez bimekizumab powoduje szybką normalizację stanu zapalnego w obrębie skóry i w konsekwencji poprawę w zakresie objawów klinicznych łuszczycy w ogóle [ChPL Bimzelx®].

W 2021 roku opublikowano wyniki badania, którego celem było wyjaśnienie roli cytokin z rodziny IL-17 w patogenezie łuszczycy. Wykazano, że poziomy między innymi takich cytokin jak IL-17A i IL-17F, jak również IL-17A/F i IL-17C są u chorych na łuszczycę znacząco podwyższone i indukują nakładające się odpowiedzi ekspresji genów w ludzkiej skórze hodowanej *ex vivo*, które z kolei korelują z sygnaturą transkryptomoczną skóry łuszczycowej [Tollenaere 2021]. Uzyskane wyniki wskazują na wysokie znaczenie wskazanych cytokin w procesie zapalnym oraz dają podstawę do wnioskowania, iż zastosowanie skutecznego leczenia redukującego poziomy tych cytokin skutkować również będzie inhibicją genów odpowiedzialnych za powstawanie tego procesu.

Ważną rolę w rozwoju łuszczycy odgrywają również czynniki genetyczne. Badania pokazują, że ryzyko zachorowania na łuszczycę, gdy choruje jedno z rodziców wynosi 10-20%, natomiast w rodzinie zdrowej do 2%. Udział czynnika genetycznego 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].

Dotychczas odkryto 80 obszarów chromosomalnych (*locus*) powiązanych z ryzykiem rozwoju łuszczycy. Jako główny czynnik warunkujący podatność na łuszczycę uznano locus PSORS1 znajdujący się w rejonie MHC². Wyjaśnia on 35-50% zachorowań na łuszczycę, spowodowaną czynnikami genetycznymi i związany jest z wczesnym początkiem tej choroby. Zidentyfikowano również wariant antygeny zgodności tkankowej HLA-Cw*06, który znajduje się w obrębie kompleksu MHCi jest odpowiedzialny za predyspozycje do zachorowania na łuszczycę. Badania wskazują, że gen ten znacznie częściej występuje w populacji europejskiej niż azjatyckiej, co przekłada się na wyższy odsetek zachorowań w populacji europejskiej [Ogawa 2020].

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

Do czynników środowiskowych wpływających na rozwój łuszczycy zalicza się styl życia, dietę, przyjmowane leki, zanieczyszczenie powietrza, infekcje. Mechanizmy powstawania łuszczycy indukowanej lekami nadal nie są w pełni poznane. 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. Duży problem w rozwoju łuszczycy stanowi również ekspozycja na zanieczyszczone powietrze. Badania wykazują, że kadm znajdujący się w zanieczyszczonym powietrzu wpływa na patogenezę łuszczycy. Wskazuje na to wyższa zawartość tego metalu we krwi osób z ciężką łuszczycą w porównaniu z populacją ogólną [Kamiya 2019].

Wpływ na rozwój łuszczycy ma również ogólna kondycja chorego i współwystępowanie przykładowo takich schorzeń jak zespół metaboliczny, otyłość, cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie, stres [Kamiya 2019]. Badania epidemiologiczne sugerują, że stres przyczynia się zarówno do wystąpienia, jak i zaostrzenia łuszczycy. Badania z wykorzystaniem modelu mysiego wykazały, że stres emocjonalny indukuje wyższą ekspresję cytokin prozapalnych oraz powoduje nasilenie hiperplazji naskórka. Z kolei inne badania wykazały, że pod wpływem stresu chorzy z łuszczycą mają obniżony poziom kortyzolu, co również może przyczyniać się do zmian epigenetycznych w skórze chorych [Zeng 2021].

3.4. Rozpoznawanie

Łuszczycą diagnozowana jest na podstawie oceny morfologii zmian skórnych oraz miejsca występowania wykwitów na ciele chorego. Typowa dla tej choroby lokalizacja obejmuje okolice łędźwiowo-krzyżowe, wyprostowane powierzchnie kolan i łokci, owłosioną skórę głowy, paznokcie. Gdy nie ma pewności co do prawidłowego rozpoznania klinicznego zaleca się wykonanie badania dermatoskopem, analizę histologiczną wycinka pobranego ze zmiany chorobowej i weryfikację wcześniejszej diagnozy [PTD 2020, część I].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Łuszczycą to choroba układowa o podłożu immunologicznym. Objawy kliniczne choroby związane są z nieprawidłową hiperproliferacją i różnicowaniem komórek naskórka, a także zwiększoną infiltracją i aktywacją komórek układu odpornościowego. Badania wskazują również na wpływ czynników środowiskowych i genetycznych na rozwój łuszczycy. [Zeng 2021, Kamiya 2019]. Objawy łuszczycy są zróżnicowane i w dużej mierze zależą od jej rodzaju [Rendon 2019]. Typowym objawem klinicznym są brunatnoczerwone grudki, pokryte srebrnymi lub żółtawymi łuskami [Michalska 2020, Wielowieyska-Szybińska 2012].

Występujące w przebiegu łuszczycy zmiany skórne, często zlewają się obwodowo, mnożąc się na skórze. Wymienione zmiany występują najczęściej w okolicach łokci i kolan, na kończynach, owłosionej skórze głowy i okolicach krzyżowych [Wielowieyska-Szybińska 2012]. Zmiany łuszczycowe mogą dotyczyć również paznokci, dłoni, podszew stóp, twarzy, zgięć stawowych i fałdów skórnych [PTD 2020, część I].

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy obejmują:

- objaw świecy stearynowej – po zdrapaniu łusek łuszczycowych ukazuje się błyszcząca skóra;
- objaw Auspitz – po zdrapaniu łusek łuszczycowych pojawia się punktowe, drobnokropelkowe krwawienie
- objaw Köbnera – w miejscu mechanicznego uszkodzenia skóry w czasie 7-12 dni pojawiają się nowe zmiany łuszczycowe [Michalska 2020].

Objawy kliniczne choroby związane są z jej rodzajem.

Łuszczycą zwyczajną (plackowatą) jest najczęstszym typem łuszczycy i obejmuje około 90% przypadków. Objawy kliniczne obejmują ostro rozgraniczone rumieniowate zmiany skórne wielkości od jednego do kilku centymetrów pokryte srebrzystymi łuskami. Wykwity te mogą łączyć się i zajmować znaczną powierzchnię skóry chorego. Mogą mieć one kształt owalny, okrągły lub o nieregularnych brzegach. Zmiany te najczęściej dotyczą skóry głowy,

tułowia, pośladków, kończyn, a w szczególności kolan i łokci [Rendon 2019, Wielowieyska-Szybińska 2012].

Łuszczycza odwrócona charakteryzuje się występowaniem zmian w naturalnych zgięciach i fałdach skóry (pachwiny, okolice genitaliów, skóra za uszami, doły kolanowe, łokciowe, pępek, przestrzenie międzypalcowe, skóra pod piersiami) [Rendon 2019, Micali 2019]. Na skórze chorych z **łuszczycą kropelkową** występują niewielkie grudki, szczególnie w okolicach tułowia. Ten typ łuszczycy dotyka zwykle dzieci i młodzież i często jest wywoływana przez paciorkowce z grupy A, atakujące migdałki. Może być również zapowiedzią rozwinięcia w przyszłości łuszczycy plackowatej.

Łuszczycza krostkowa charakteryzuje się wielokrotnymi, łączącymi się ze sobą krostami. Zmiany te mogą mieć postać miejscową lub uogólnioną. Formie uogólnionej (von Zumbuscha) towarzyszy wysoka gorączka i zły stan ogólny chorego.

Łuszczycza erytrodermiczna jest stanem ostrym, w którym ponad 90% powierzchni ciała jest objęta rumieniowatym stanem zapalnym. Ten rodzaj łuszczycy może rozwinąć się w każdym innym jej rodzaju i wymaga nagłego leczenia [Rendon 2019, Menter 2016].

Łuszczycza nie dotyczy jedynie samej skóry, ale powoduje również dolegliwości stawowe [Michalska 2020]. Jest odpowiedzialna za występowanie łuszczycowego zapalenia stawów u 5-40% chorych z łuszczycą [Chabros 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].

Zgodnie z wynikami badania kohortowego przeprowadzonego w Turcji wykazano, że najczęstszym obszarem występowania choroby jest skóra (92%), następnie paznokcie (4%) i stawy (1%). Najczęstszym podtypem klinicznym choroby jest łuszczycza plackowata, natomiast we wczesnym etapie choroby zajmowane są głównie skóra głowy, kolana i łokcie. Przebieg naturalny łuszczycy zbliżony jest do objawów klinicznych charakterystycznych dla danego rodzaju tej choroby. Czas jaki upływa od pierwszego wystąpienia objawu do rozpoznania łuszczycy wynosi około 2,5 roku. Stwierdzono również, że ponad dwukrotnie wzrasta częstość występowania schorzeń układowych u chorych z łuszczycą w porównaniu z okresem przed wystąpieniem choroby. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia chorób współtowarzyszących, a także utrzymywania się choroby na podobnym poziomie aktywności, uzasadnione jest stałe monitorowanie chorych i odpowiednie leczenie [Kurt 2018].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Łuszczycyca jest chorobą, która w bezpośredni sposób nie stanowi zagrożenia dla życia chorego. Jest jednak schorzeniem, które znacznie obniża jakość życia osoby chorej i jego rodziny. Towarzyszące choroby silny lęk, wstyd, niepokój, złość stanowią zagrożenie ze względu na rozwój depresji u chorego. W znacznym stopniu pogarsza to skuteczność leczenia łuszczycy, a także może prowadzić do prób samobójczych i skrócenia życia chorego [Walniczek 2018, Jankowiak 2020].

Liczne badania wskazują na współistnienie schorzeń towarzyszących u chorych cierpiących na łuszczycę. Są nimi m.in. łuszczycowe zapalenie stawów, choroba wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie, choroba Leśniowskiego – Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelit [Tinggaard 2021, Brzezińska 2018, Owczarczyk-Saczonek 2017, Wielowieyska–Szybińska 2012]. Niektóre źródła podają również informacje o współistnieniu łuszczycy i zespołu metabolicznego (zespołu schorzeń obejmujący podwyższone stężenie trójglicerydów, otyłość brzuszną, nadciśnienie tętnicze, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzycę typu 2) [Wielowieyska–Szybińska 2012]. Ostatnie badania wskazują, że zabieg bypassu żołądkowego u otyłych chorych cierpiących na łuszczycę przyczynia się do poprawienia rokowania u tych chorych. Z kolei u osób otyłych niecierpiących na łuszczycę do zmniejszenia ryzyka zachorowania na tę chorobę oraz na łuszczycowe zapalenie stawów [Egeberg 2017].

Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 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].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Nie istnieją wskaźniki, dzięki którym możliwa jest bezpośrednia ocena stopnia nasilenia łuszczycy czy pozwalające 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].

PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – jest wskaźnikiem rozległości oraz nasilenia zmian łuszczycowych. Określa stopień nasilenia rumienia i jego grubość a także grubość łuski. Zmiany te, są określane w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 4 – zmiany bardzo mocno nasilone. PASI ocenia również obecność i rozległość zmian łuszczycowych w 4 lokalizacjach – na głowie, tułowi, kończynach górnych oraz kończynach dolnych. Przyjęty jest zakres od 0 (i oznacza on zajęcie mniej niż 10% ocenianej powierzchni ciała) do 6 (co oznacza zajęcie powyżej 90% ocenianej powierzchni ciała). Najwyższa wartość w skali PASI wynosi 72 punkty i oznacza maksymalne nasilenie zmian łuszczycowych. Według dostępnego piśmiennictwa PASI jest skalą cechującą się wysoką powtarzalnością, odtwarzalnością oraz wiarygodnością. Do głównych ograniczeń tej skali, należy nieuwzględnienie mniej lub bardziej istotnych z punktu widzenia chorego zajętych partii ciała - dla przykładu zmianom zlokalizowanym w okolicach narządów płciowych czy twarzy przypisuje się taką samą wartość jak zmianom występującym w okolicach pleców. PASI nie uwzględnia również wpływu choroby na jakość życia czy subiektywnych dolegliwości odczuwanych przez chorego. Skala ta jest również nieliniowa oraz mało wrażliwa w przypadku niewielkich zmian łuszczycowych. Pomimo wymienionych ograniczeń PASI pozostaje wciąż złotym standardem oceny nasilenia łuszczycy [Bożek 2016].

W badaniach klinicznych zastosowanie znajdują także pochodne skali PASI, takie jak PASI 75 lub PASI 90. Oznaczają one redukcję zmian łuszczycowych po zastosowanej terapii odpowiednio o 75% lub 90% [Bożek 2016]. W praktyce klinicznej obecnie dąży się do osiągnięcia PASI 90 lub wyższego. Wykazano, że u chorych z łuszczycą, którzy odpowiedzieli na leczenie bez całkowitego ustąpienia objawów (osiągając np. PASI 75), w dalszym ciągu mogą utrzymywać się „resztkowe” zmiany łuszczycowe, wywierające znaczny wpływ na HRQoL. Osiągnięcie odpowiedzi PASI 100 oznaczałoby całkowite ustąpienie zmian

łuszczycowych [Belinchon Romero 2021]. Wykazano, że większy stopień oczyszczenia skóry wiąże się z bardziej znaczącą poprawą HRQoL i zmniejszeniem obciążenia wynikającego z obecności objawów skórnych, co zostało ocenione za pomocą kwestionariusza DLQI i wskaźnika PASI [Lacour 2020]. Odsetek chorych, którzy osiągnęli wskaźnik PSI³ 0, był wyższy wśród osób z całkowitym oczyszczeniem skóry (PASI 100, 64,8%) w porównaniu z chorymi z prawie całkowitym oczyszczeniem skóry (PASI 90 do < 100, 26,3%) w 6. miesiącu leczenia. Większe prawdopodobieństwo osiągnięcia wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 odnotowano u chorych z większym stopniem oczyszczenia skóry. Wykazano również, że w przypadku chorych, u których nie uzyskano całkowitej redukcji łuszczycowych zmian skórnych obciążenie łuszczycą jest większe. Podkreśla się więc znaczenie osiągnięcia PASI 100, które przekłada się zarówno na zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych i poprawę HRQoL [Mattei 2013, Strober 2016].

W odpowiedzi na ten problem w praktyce klinicznej korzysta się z bezwzględnej wartości wskaźnika PASI. Zastosowanie tego wskaźnika jest przydatne szczególnie w sytuacji, gdy nie znany jest początkowy wynik PASI chorego. Jako wskaźnik sukcesu terapeutycznego bezwzględna wartość wskaźnika PASI została zaproponowana na poziomie niższym niż 2 lub 3. Gdy wartość bezwzględnego wskaźnika PASI przekracza 5, zwykle wskazuje to na konieczność zmiany leczenia [Zheng 2017]. Wartość bezwzględna PASI ≤ 2, jest odpowiednim celem leczenia umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [Puig 2019, Mrowietz 2021].

Według innych badań podobny odsetek chorych osiąga PASI 90 oraz PASI bezwzględne na poziomie < 2 (około 80% chorych). W przypadku PASI 75 przekłada się to na PASI bezwzględne < 5.20 (takie wskaźniki osiągnęło 90% chorych) [Mrowietz 2021]. Obecnie bezwzględny wskaźnik PASI jest standardem w ocenie skuteczności leczenia. Szczególne znaczenie ma przy ocenie skuteczności leków biologicznych w fazie leczenia podtrzymującego [Zheng 2017].

BSA (ang. *Body Surface Area*) – jest skalą, która ocenia procent zajętej powierzchni ciała przez zmiany łuszczycowe. BSA wykorzystuje regułę dziewiątek, początkowo stosowaną w ocenie powierzchni oparzeń. Polega ona na podziale ciała na 11 stref, z których każda odpowiada 9% powierzchni ciała, z wyjątkiem krocza lub dłoni, gdzie odpowiada 1%. BSA cechuje dobra powtarzalność. Jej wadą jest natomiast niska odtwarzalność oraz

³ ang. *Psoriasis Symptom Inventory*

nieuwzględnianie morfologii zmian łuszczycowych. Z tego powodu nie powinna być stosowana jako jedyna podczas oceny nasilenia łuszczycy, lecz w połączeniu z innymi skalami. Badania wskazują, że istnieją korzyści z zastosowania skali BSA łącznie z PASI [Bożek 2016, Gundogdu 2021].

DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – to wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych. DLQI jest najpopularniejszą skalą służącą do oceny jakości życia osób chorych na choroby dermatologiczne, w tym na łuszczycę, a także oceny wpływu stosowanego leczenia na poprawę jakości życia. Kwestionariusz zawiera 10 pytań na temat wpływu choroby na różne sfery życia chorego. Są one punktowane w skali od 0 (najmniejszy wpływ) do 3 (bardzo duży wpływ). Końcowy wynik DLQI to suma wszystkich punktów. Wynik z przedziału 21-30 punktów oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia chorego [Bożek 2016].

Obecnie przy ocenie nasilenia zmian skórnych w łuszczycy wykorzystuje się głównie wskaźniki PASI, BSA i DLQI. Łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się w przypadku BSA > 10% oraz PASI i DLQI powyżej 10 pkt. Spełnienie już jednego z wymienionych kryteriów upoważnia do zdiagnozowania tego stopnia łuszczycy. Dopuszcza się również ocenę ciężkości łuszczycy przy użyciu jedynie wskaźników PASI i BSA. Ma to uzasadnienie w sytuacjach, gdy chorzy nie mogą, nie potrafią lub odmawiają wypełnienia kwestionariusza DLQI [PTD 2020, część I].

Łuszczycę jako chorobę ogólnoustrojową o podłożu zapalnym powinna być odpowiednio wcześniej diagnozowana, ale również nieustannie monitorowana pod kątem chorób współtowarzyszących. Szczególnie dotyczy to 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].

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 (\pm 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].

3.6. 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.

W Polsce szacunkowa częstość występowania łuszczycy wynosi ok. 2% [Kaszuba 2016]. Niektóre źródła podają, że choroba ta dotyczy nawet 3% populacji [Borzęcki 2018, GIS 2019]. Łuszczycą 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. U pozostałych chorych rozwija się łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Początek, przebieg i obraz kliniczny łuszczycy mogą być zróżnicowane i często zależą od czynników genetycznych, immunologicznych, wieku, płci oraz uwarunkowań środowiskowych. Istotny problem u chorych na łuszczycę skóry stanowi łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które występuje u 5-40% chorych, a 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 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 Map Potrzeb Zdrowotnych na rok 2019 bezwzględny wskaźnik chorobowości rejestrowanej wyniósł 2,19%, co oznacza, że chorych na łuszczycę było 239,1 tys. chorych [MPZ 2020]. Inne źródła podają częstość występowania łuszczycy w Polsce na poziomie około 2-3% [Kaszuba 2016, Borzęcki 2018]. Wskaźnik chorobowości na 100 tys. ludności wyniósł z kolei 622,2. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej w 1999 oraz 2009 roku wyniósł odpowiednio 2,31% oraz 2,35% co w porównaniu ze wskaźnikiem chorobowości w roku 2019 wskazuje na utrzymywanie się liczby chorych na stałym poziomie, z niewielką tendencją spadkową [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].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Bimzelx®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Dodatkowo, należy podkreślić, że oczekiwana długość życia chorych z łuszczycą jest krótsza o około 6 lat względem populacji osób zdrowych, co w większości spowodowane jest chorobami układu krążenia, występującymi w przebiegu łuszczycy [Abuabara 2010, Boehncke 2015]. Potwierdzają to wyniki brytyjskiego badania kohortowego analizującego populację chorych z łuszczycą o ciężkim stopniu nasilenia z lat 1987-2002, zgodnie z którymi wskazano, że chorzy z ww. jednostką chorobową umierali w znacznie młodszym wieku, niż ludzie zdrowi. Zjawisko to obserwowano zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet. Pomimo tego, że w badaniu tym nie podano przyczyny zgonów chorych, można uznać, iż bezpośrednio była ona związana ze specyfiką choroby, stosowanym leczeniem lub innymi czynnikami [Abuabara 2010].

Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Choroby dermatologiczne związane ze zmianami skórnymi mogą wywoływać u chorych silne emocje takie jak wstyd, niepokój, złość czy lęk. Szczególnie dotyczy to chorych cierpiących na łuszczycę ze względu na stygmatyzujący charakter choroby, prowadzący do odrzucenia społecznego i znacznego pogorszenia jakości życia prywatnego i społecznego. [Walniczek 2018, Jankowiak 2020]. Nawet połowa chorych z łuszczycą cierpi na zaburzenia lękowe i depresyjne a 1 na 20 osób z łuszczycą podejmuje próbę samobójczą [Walniczek 2018].

Według badania z 2016 roku aż 80% chorych na łuszczycę dostrzega negatywny wpływ choroby na ich życie towarzyskie, 50% chorych powiązało problemy w życiu seksualnym z chorobą, a dla 72% osób choroba stanowi przeszkodę w nawiązywaniu bliskich relacji z innymi. Co piąta osoba z łuszczycą wymagała zastosowania leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. Większość badanych (90%) wskazało również na potrzebę opieki psychologicznej/psychiatrycznej jako standardowego wsparcia w trakcie leczenia łuszczycy [Wojciechowska 2020]. Wykazano również, że aż 74% chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego unika miejsc publicznych [Young 2005].

Łuszczycza to choroba o podłożu psychosomatycznym. Nawroty oraz zaostrzenia zmian na skórze w dużej mierze mogą wynikać z obniżenia nastroju oraz silnego stresu chorego [Wojciechowska 2020]. Głównym źródłem stresu i 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 odnośnie oceny ich osoby przez innych [Wojciechowska 2020, Walniczek 2018].

Depresja i myśli samobójcze występują wśród chorych na łuszczycę z wyższą częstością niż w populacji generalnej. Częstość występowania depresji u chorych na łuszczycę może wynosić aż 60%, w jednym z badań wskazano, że 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]. Należy podkreślić, że stres może wpływać na wzrost nasilenia łuszczycowych zmian skórnych. Aż do 60% chorych wskazuje stres jako kluczowy czynnik wpływający na nasilenie łuszczycy. Tym samym odpowiednie wczesne wprowadzenie skutecznej terapii może wpłynąć na zmniejszenie częstości występowania depresji w tej grupie chorych [Strober 2018].

Łuszczycza ma istotny wpływ na jakość życia chorego i przyczynia się do znacznego jego pogorszenia [Martinez-Garcia 2014, Walniczek 2018]. Co więcej, ma również negatywny wpływ na jakość życia osób z najbliższego otoczenia chorego. Według badania z 2014 roku, współczynnik FDLQI mówiący o jakości życia osób należących do rodziny osób zmagających się z chorobami dermatologicznymi jest znacznie wyższy niż u osób, które w swoim otoczeniu nie mają chorych na choroby skórne. Wskazano również, że współczynnik ten silnie zależy od współczynnika DLQI osób chorych na choroby dermatologiczne [Martinez-Garcia 2014].

Warto zauważyć, że istotnym zagadnieniem w kontekście omawiania łuszczycy jako choroby przewlekłej jest skumulowane pogorszenie przebiegu życia (CLCI, ang. *cumulative life course impairment of psoriasis*). CLCI ocenia wpływ choroby na funkcjonowanie chorych, wskazuje, że przez to, iż choroba ta może trwać od dzieciństwa do późnej starości, może również powodować nieodwracalne obciążenia zwiększające się wraz z upływem czasu. Dlatego też, nawet w przypadku braku stanów zagrażających życiu lub widocznych blizn, istnieje konieczność wdrożenia odpowiedniego leczenia na jak najwcześniejszym etapie choroby, w celu uniknięcia długotrwałego odczuwania bólu, progresji choroby i eskalacji CLCI, zwłaszcza wśród chorych bardziej narażonych na CLCI, co jest zgodne z zaleceniami WHO z 2016 r. i Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów z 2011 r. [Warren 2011].

Łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w sposób bezpośredni wpływa na życie chorych także w kontekście podejmowania życiowych decyzji i aktywności – może uniemożliwiać chorym osiągnięcie założonych celów życiowych, rozwijanie kariery zawodowej, zdobycie wykształcenia, rozwijanie relacji społecznych, czerpanie pełnej satysfakcji z życia rodzinnego lub posiadanie dzieci. Identyfikacja ryzyka powstania CLCI jest więc istotna zwłaszcza u chorych, którzy uważają, że ich życie potoczyłoby się inaczej, gdyby nie chorowali na łuszczycę [Warren 2011].

W badaniach oceniano również wpływ łuszczycy plackowatej na jakość życia chorych w Polsce oraz badano zależności między ich jakością życia i odczuwanymi emocjami a wiekiem czy czasem trwania choroby. Najsilniejsze poczucie stygmatyzacji i odrzucenia społecznego zaobserwowano u chorych w wieku do 30 lat. Emocje te nasilały się wraz z wydłużaniem się czasu trwania choroby. Dłuższy czas trwania choroby wiązał się również z pogorszeniem wskaźnika DLQI u tych chorych [Jankowiak 2020].

Zgodnie z wynikami raportu Fundacji AMICUS, gromadzącego dane zebrane elektronicznie od 6 marca do 19 kwietnia 2021 r., ponad 90% chorych z łuszczycą zgłosiło pogorszenie lub znaczące pogorszenie jakości życia spowodowane chorobą. Chorzy doświadczają stygmatyzacji, powodującej nawet wykluczenie społeczne, u większości z nich (około 80%) choroba ta powoduje przygnębienie i stres, a u 34,4% nawet depresję. Wpływ łuszczycy uwidocznił się w wielu aspektach życia – dyskryminacja chorych przejawia się głównie w nieprzyjemnych komentarzach (zgłosiło je ponad 73% chorych) czy zachowaniach obejmujących na przykład odmowę podania ręki czy wyproszenie z basenu, ale dotyczy również kwestii zawodowych (ok. 42% chorych), co stanowi potwierdzenie opisanych wyżej zależności. Zgodnie z wynikami raportu AMICUS, z powodu łuszczycy 1 na 10 osób straciła

pracę, a 1 na 5 osób zmuszona jest do korzystania ze zwolnień lekarskich [Raport AMICUS 2021].

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]. Czynniki finansowe mogą również wpływać na pogorszenie psychologicznego obciążenia chorych i wpływać negatywnie na jakość ich życia [Menter 2008, Martinez-Ortego 2019]. Obecnie dostępne w leczeniu łuszczycy leki nie zapewniają wystarczająco wysokiego efektu zdrowotnego w stosunku do ponoszonych kosztów terapii, co prowadzi do braku efektywności w wydatkowaniu środków w systemach ochrony zdrowia. Wynika to z faktu, iż nie jest osiągnięty nadrzędny cel leczenia w postaci uzyskania skóry całkowicie czystej od zmian łuszczycowych. Jednocześnie w związku z tym chory wymaga zastosowania uzupełniająco leczenia miejscowego, czasem zwiększenia dawki leku lub zmiany leku na inny [Haidari 2020]. W przeglądzie systematycznym dotyczącym kosztów leczenia łuszczycy w Niemczech, Hiszpanii, Francji, Włoszech i UK wskazano, że średni roczny koszt leczenia przypadający na 1 chorego (z uwzględnieniem leków biologicznych) zawiera się w przedziale od 7 097 do 20 061 dolarów na pacjentorok [Burgos-Pol 2016]. Pomimo ponoszenia wysokich kosztów, wielu chorych zaprzestaje leczenia z powodu braku skuteczności leczenia, co prowadzi do nieefektywnego wykorzystania zasobów w ochronie zdrowia [Lin 2018, No 2018].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne. Dodatkowo, w rozdziałach 4.1.1 oraz 4.1.2 przedstawiono charakterystykę rekomendacji refundacyjnych, zarówno zagranicznych – dotyczących bimekizumabu, jak również polskich – dotyczących populacji docelowej.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu stosowania standardowych terapii. Wynika to z faktu, iż zgodnie z zapisami

Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej, do leczenia w ramach tego Programu kwalifikowani są chorzy u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych (m.in. cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna, PUVA) lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej [Program lekowy].

W związku z powyższym oraz ze względu na cel opracowania przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące stosowania systemowego leczenia biologicznego, jak również odstąpiono od prezentacji wytycznych dla łuszczycy o nasileniu łagodnym oraz tych opracowanych dla specyficznych subpopulacji, np. kobiet w ciąży czy w okresie laktacji.

Ze względu na fakt, iż bimekizumab jest nowym lekiem (został zarejestrowany przez EMA 20 sierpnia 2021 r.) uznano za zasadne przedstawienie wyłącznie najbardziej aktualnych wytycznych, tj. opublikowanych od 2019 roku. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

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

W ramach leczenia biologicznego wyróżnia się:

- inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF) oraz certolizumab pegol (CERT);
- inhibitory IL-12/23, IL-17 oraz IL-23: m.in. bimekizumab (BIM), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS), tyltrakizumab (TIL).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i 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 2020]	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

U chorych na łuszczycę plackowatą terapią systemową stosowaną z wyboru są leki klasyczne, takie jak metotreksat, cyklosporyna, acytretyna czy PUVA. W przypadku braku skuteczności tego leczenia lub w przypadku istnienia przeciwwskazań do jego stosowania chory kwalifikowany jest do leczenia biologicznego. Zasadniczo wytyczne kliniczne nie definiują precyzyjnie ile systemowych terapii lekami klasycznymi powinno zostać zastosowanych przed rozpoczęciem przez chorego terapii lekami biologicznymi, jak również jak długo terapia lekami klasycznymi powinna trwać.

Zgodnie z zapisami wytycznych PTD z 2020 roku do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie chorych powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.

U chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się zastosowanie takich leków biologicznych jak adalimumab, bimekizumab, brodalumab,

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

⁵Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

certolizumab pegol, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyltrakizumab, etanercept, ustekinumab czy infliksymab.

Wytyczne EuroGuiDerm z 2022 roku różnicują możliwe do zastosowania leki biologiczne w zależności od sytuacji klinicznej i tym samym zalecają:

- zastosowanie adalimumabu, bimekizumabu, brodalumabu, certolizumabu, guselkumabu, iksekizumabu, ryzankizumabu, sekukinumabu i tyltrakizumabu w przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, u których nie oczekuje się uzyskania pożądaných efektów leczenia w wyniku zastosowania klasycznych leków systemowych;
- zastosowanie adalimumabu, bimekizumabu, brodalumabu, certolizumabu, guselkumabu, iksekizumabu, ryzankizumabu, sekukinumabu, tyltrakizumabu, etanerceptu, ustekinumabu, infliksymabu w przypadku chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, wykazano przeciwwskazania lub brak tolerancji.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących 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>Zaleca się stosowanie leków biologicznych jako II linii leczenia u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, wykazano przeciwwskazania lub brak tolerancji (<u>silna rekomendacja</u>). Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • bimekizumab • brodalumab • certolizumab • guselkumab • iksekizumab • ryzankizumab • sekukinumab • tyltrakizumab • etanercept • ustekinumab • infliksymab. <p>W I linii leczenia u chorych z ciężką postacią łuszczycy można zastosować adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab i tyltrakizumab, jeśli nie oczekuje się skuteczności leczenia konwencjonalnego (rekomendacja słaba).</p>	<p>Adalimumab, etanercept, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab, ryzankizumab, guselkumab, certolizumab pegol i tyltrakizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.47 w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej</p>
BAD 2020	<p>Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na <u>łuszczycę</u>, u których <u>leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane</u>, a choroba ma znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków (siła rekomendacji: mocna):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10); • łuszczycyca ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczycyca paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycyca skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Należy rozważyć terapię lekami biologicznymi na wcześniejszym etapie standardowej ścieżki leczenia (np. po niepowodzeniu leczenia metotreksatem lub jeśli leczenie to jest przeciwwskazane lub nietolerowane) u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby, cierpią jednocześnie na ŁZS lub łuszczycyca jest oporna na leczenie (siła rekomendacji: 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>Chorym, którzy spełniają kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej w I linii można zaproponować dowolny lek biologiczny (rekomendacja: silna).</p> <p>Chorym, którzy nie odpowiadają na I linię leczenia biologicznego, można zaproponować inny dowolny lek biologiczny, biorąc pod uwagę czynniki związane z chorobą, chorym oraz kosztami terapii (rekomendacja: silna).</p> <p>Leki z grupy anty-TNF lub IL-17 można zaproponować w I linii chorych na łuszczycę, u których współwystępuje ŁZS (rekomendacja: silna). Brodalumab nie jest zarejestrowany w leczeniu ŁZS.</p> <p>Należy rozważyć podanie etanerceptu chorym, u których wskazane jest zastosowanie anty-TNF a inne leki biologiczne nie wykazały skuteczności lub nie mogą być zastosowane lub jeśli krótki okres półtrwania jest kluczowym czynnikiem (rekomendacja: słaba).</p> <p>Inflixymab powinien być stosowany tylko u chorych z bardzo ciężkim nasileniem choroby lub jeśli inne dostępne leki biologiczne nie wykazały skuteczności lub nie mogą być zastosowane lub jeśli dawkowanie zależne od wagi stanowi kluczowy czynnik (rekomendacja: silna).</p> <p>W wytycznych wskazano na zastosowanie następujących leków biologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab); • IL12/23 (ustekinumab); • IL17 (brodalumab, iksekizumab, sekukinumab); • IL-23 (guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab). 	
AAD-NPF 2019	<p>Inhibitory TNF-alfa obecnie zatwierdzone do stosowania w terapii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <p>Etanercept</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą w obrębie skóry głowy [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą w obrębie paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu [siła rekomendacji: A, poziom dowodów I]; • w celu zwiększenia skuteczności ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie ETA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii ETA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • przyjmowanie ETA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • w przypadku, kiedy jest to wskazane klinicznie stosowanie ETA można skojarzyć z przyjmowaniem cyklosporyny w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • leczenie ETA może być skojarzone z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p>Infliksymab</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja terapeutyczna w monoterapii [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • INF może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy plackowata dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu. INF hamuje również (radiologicznie wykrywalne) uszkodzenie stawów u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • w celu zwiększenia skuteczności INF w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • stosowanie INF można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii INF z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • w przypadku, kiedy jest to wskazane klinicznie terapię INF można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Adalimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • ADA może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą dłoni i podeszw (łuszczycy dłoni i stóp) [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • w celu zwiększenia skuteczności ADA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-III]; • terapię ADA można skojarzyć z acytretną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; • przyjmowanie ADA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię ADA można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p>Certolizumab pegol</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej; • certolizumab najprawdopodobniej posiada cechy podobne do innych leków z tej samej klasy (inhibitory TNF-alfa) pod względem łączenia ze sobą różnych opcji leczenia, skuteczności w obszarach trudnych do leczenia i prawdopodobnie immunogenności. Jednakże nie istnieją dostępne dowody popierające powyższe stwierdzenia, które to oparte są na ekstrapolacji danych otrzymanych dla innych inhibitorów TNF-alfa. 	
FSD 2019	<p>Inflixymab: Podawanie dożylnie na oddziale dziennym szpitala: 5 mg/kg podawane w tygodniu 0., 2., 6., następnie co 8 tygodni (zalecane jest ciągłe leczenie, rekomendacja w skali GRADE: A).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Możliwość zwiększenia dawki lub skrócenia czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (rekomen-dacja w skali GRADE: C). W przypadku utraty skuteczności leczenia podtrzymującego przy stosowaniu standardowej dawki należy rozpocząć stosowanie dawki INF (5 mg/kg) co 6 tygodni (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomen-dacja w skali GRADE: B); Acytretyna (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia INF (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania INF przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (3–5 okresów półtrwania tj. 4-7 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p>Adalimumab: Podawanie s.c., dawka początkowa wynosi 80 mg podawana w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>W przypadku uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16: możliwość przejściowego zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień (rekomen-dacja w skali GRADE: B). W razie otrzymania odpowiedzi należy ją ponownie zmniejszyć. Jeśli odpowiednia odpowiedź nie zostanie osiągnięta 4 miesiące po zwiększeniu częstotliwości dawkowania, stosowanie ADA należy przerwać (rekomen-dacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomen-dacja w skali GRADE: C); NB-UVB (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Operacja chirurgiczna:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ADA (rekomen-dacja w skali GRADE: C). Należy omówić przerwanie stosowania ADA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 6-10 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p>Etanercept: Podawanie s.c.: 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu (taka strategia leczenia jest skuteczniejsza niż stosowanie 50 mg raz w tygodniu od początku leczenia) (rekomen-dacja w skali GRADE: A).</p> <p>Możliwość stosowania terapii przerywanej (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MET w dawce 7,5–15 mg/tydzień (rekomen-dacja w skali GRADE: A); NB-UVB wraz z acytretyną (rekomen-dacja w skali GRADE: B).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ETA (rekomen-dacja w skali GRADE: C). Należy omówić przerwanie stosowania ETA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie (rekomen-dacja w skali GRADE: C).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Ustekinumab: Podanie podskórne: 45 mg w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych o masie ciała >100 kg: ten sam schemat, z zastosowaniem dawki 90 mg.</p> <p>Sugerowana strategia zwiększania dawki (poza wydanym zaleceniem): 90 mg UST co 12 tygodni (u chorych o masie ciała <100 kg) lub 90 mg UST co 8 tygodni (u chorych o masie ciała >100 kg) (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> NB-UVB (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia UST (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania UST przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Biorąc pod uwagę krótko- i długoterminową ocenę skuteczności, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i wskaźniki przetrwania leków dla dostępnych leków biologicznych, zalecane jest, aby adalimumab lub ustekinumab były preferowanymi lekami biologicznymi pierwszej linii leczenia (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów). Jeśli cele leczenia nie zostały osiągnięte, należy rozważyć zamianę produktów leczniczych (tj. UST na ADA lub inny inhibitor TNF-alfa lub odwrotnie) lub rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem IL-17 (rekomenadacja wydana na podstawie opinii eksperta).</p> <p>Sekukinumab: Podanie podskórne: dawka 300 mg dostarczona w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg. 300 mg podawane w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie 300 mg co 4 tygodnie. Bez konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> Brak danych dotyczących łuszczycy skóry. Może być stosowany w połączeniu z LMPCh w leczeniu ŁZS (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Środki ostrożności:</u> Należy unikać stosowania SEK u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przebytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) (rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>Iksekizumab: Dawka początkowa wynosi 160 mg, a następnie 80 mg co drugi tydzień do 12 tygodnia i kolejno 80 mg co 4 tygodnie. Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p>Terapia przerywana: leczenie można przerwać u chorych, którzy osiągną PGA 0/1 w 12. tygodniu, a następnie stosować ponownie w przypadku nawrotu choroby (80 mg co 4 tygodnie) (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p> <p><u>Środki ostrożności:</u> Należy unikać stosowania u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie (rekomenadacja w skali GRADE: C).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Należy ściśle monitorować chorych z zaburzeniami psychicznymi i/lub przeżytymi próbami samobójczymi i/lub ciężką depresją (możliwy efekt klasy) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie należy rozpocząć od współpracy z kardiologiem i kontrolować czynniki ryzyka (brak danych na temat długoterminowej oceny bezpieczeństwa u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p>	
PTD 2020	<p>Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie chorych powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.</p> <p>Dobór leku anty-TNF powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację chorego. Mimo że wszystkie leki hamują TNF, ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne. Należy podkreślić, że leki anty-TNF są w medycynie od ponad 20 lat i 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 stosowanie takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (zaleca się, aby infliksymab stosować razem z metotreksatem, gdyż może to zmniejszać tendencję do tworzenia się przeciwciał neutralizujących lek); • etanercept; • adalimumab; • golimumab; • certolizumab pegol. <p>W wytycznych wskazano także leki IL-17A (iksekizumab i sekukinumab) i przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab) oraz bimekizumab (w czasie powstawania wytycznych nie był jeszcze zarejestrowany). Wskazano, że skuteczność leków blokujących IL-17 została potwierdzona w licznych wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących populację kilku tysięcy chorych.</p> <p>Ponadto wskazano na leki IL-12 i IL-23. W wytycznych wskazano, że dotychczas z tej grupy leków stosowany był jedynie ustekinumab, który cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i w łuszczycowym zapaleniu stawów.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Z uwagi na sugestie, że blokada IL-12 nie przynosi dodatkowych korzyści w łuszczycy, w chwili powstawania wytycznych wprowadzono nowe leki blokujące podjednostkę p19, selektywnie blokujące jedynie IL-23, a w Polsce stosowane były trzy leki hamujące działanie IL-23 o dużej skuteczności: guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab.	

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 wybrałaby 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

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Praktyka kliniczna leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 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 risankizumabem 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.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba medyczna

W przypadku chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, kwalifikujących się do leczenia systemowego lekami z wyboru są między innymi inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i inhibitory interleukiny (IL) (np. IL-17 i IL-23) [EMA EPAR 2021].

W Polsce leczenie biologiczne jest dostępne dla chorych na łuszczycę plackowatą w ramach Programu lekowego. Program ten obejmuje aktualnie zbiór substancji o zróżnicowanych mechanizmach działania, tj. zarówno inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol), jak również inhibitory interleukin (ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab). Wydawać by się mogło, że szeroki zakres możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zabezpiecza wszystkie potrzeby chorych na łuszczycę plackowatą. Jednakże mimo dostępności licznych terapii u wielu chorych nadal nie jest możliwe osiągnięcie najważniejszego celu terapeutycznego w postaci całkowitej eliminacji łuszczycowych zmian skórnych. Jest to realna, niezaspokojona potrzeba chorych na łuszczycę polegająca na braku dostępu do leczenia mogącego zapewnić szybką, wysoką i trwałą odpowiedź na leczenie, jednocześnie korzystnie wpływając na poprawę jakości życia związanej z chorobą oraz wpływając korzystnie na wydajność systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo warto wskazać, że z czasem u części chorych dochodzi do utraty odpowiedzi na przyjmowane leki.

Według badań zastosowanie inhibitorów TNF- α oraz inhibitorów interleukin u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy umożliwia uzyskanie co najmniej 75% redukcji w skali PASI. Znacznie mniej chorych doświadcza większej poprawy – PASI90 lub całkowitego ustąpienia zmian – PASI100 [EMA EPAR 2021]. Według niektórych badań tylko 20-57% chorych osiąga 90% poprawę stanu zdrowia [Krakballe 2014]. Co istotne, większość chorych którzy osiągnęli PASI 100 (całkowite oczyszczenie skóry) nie zgłasza żadnego wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem. Utrzymywanie się odpowiedzi PASI 100 umożliwia również wyleczenie widocznych przebarwień skóry.

Łuszczycą jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym oraz wpływającą na liczne aspekty życia chorego poprzez obecność obciążeń fizycznych, społecznych, psychologicznych i finansowych, zatem brak skutecznej terapii przekłada się również na obniżenie wskaźnika

DLQI [EMA EPAR 2021]. Należy przy tym podkreślić, że łuszczycyca wpływa na pogorszenie HRQoL w podobnym zakresie jak choroby nowotworowe lub choroby serca [Boehncke 2015]. Chorzy z odpowiedzią na leczenie na poziomie PASI90/100 mają znacznie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się ich jakości życia [Puig 2017, Pickard 2017, Viswanathan 2015]. W badaniach wykazano, że dla 45% chorych osiągających PASI w zakresie 75-89 wynik DLQI znajduje się na poziomie 0-1, co oznacza normalną jakość życia. Z kolei, gdy wynik PASI jest w przedziale 90-100 niezaburzoną jakością życia posiada aż 73% chorych [Puig 2017]. Należy zauważyć, że całkowite oczyszczenie skóry skorelowane jest z brakiem wpływu łuszczycy na życie zawodowe chorego i związane z tym koszty pośrednie wydajności pracy. Koszty pośrednie łuszczycy wynikają głównie z wpływu łuszczycy i chorób towarzyszących na życie zawodowe chorych, w tym zmniejszenia prawdopodobieństwa zdobycia i utrzymania zatrudnienia, ograniczenia możliwości zarobkowania przez całe życie oraz zmniejszenia wydajności pracy [Claudepierre 2018, Kimball 2010]. Leczenie łuszczycy w celu zminimalizowania wpływu choroby na podejmowanie czynności życia codziennego ma zatem ogromne znaczenie dla chorych.

Pomimo, że głównym celem leczenia pozostaje ustąpienie objawów skórnych, chorzy na łuszczycę często czują się sfrustrowani z powodu nieskuteczności stosowanej terapii, długim czasem oczekiwania na efekty terapeutyczne, a także tym, że uzyskana odpowiedź na leczenie nie jest trwała w perspektywie długookresowej [Kouwenhoven 2020, Krueger 2001].

Wysoka skuteczność leczenia łuszczycy przekłada się również na lepszą odpowiedź na leczenie chorób współtowarzyszących, takich jak depresja [Alinia 2017, Feldman 2016, Walniczek 2018, Jankowiak 2020]. Ma to szczególne znaczenie biorąc pod uwagę wyniki badania „Wielochorobowość w łuszczycy” przeprowadzonego między lipcem a październikiem 2018 r., zgodnie z którymi depresja zostaje zdiagnozowana u około 27% chorych z łuszczycą, łuszczycowe zapalenie stawów u 31% chorych, nadciśnienie tętnicze u ok. 25% chorych, natomiast otyłość u około 24% chorych. Dodatkowo, u ponad 5% chorych rozpoznaje się insulinooporność, zwiększającą ryzyko zachorowania na cukrzycę, u ok. 8% stwierdza się stłuszczenie wątroby, a u 15% rozpoznaje się niedoczynność tarczycy [MP 2018]. W związku z tym niezbędne jest stosowanie wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia łuszczycy, które obejmuje także ocenę chorób współistniejących i czynników ryzyka zachorowalności na choroby współistniejące – łuszczycę należy traktować jako chorobę ogólnoustrojową, a nie wyłącznie samą chorobę skóry [Daniel 2020].

Mimo dostępności licznych terapii u wielu chorych nadal nie jest osiągnięta zadowalająca odpowiedź na leczenie. Dodatkowo z czasem u części chorych dochodzi do utraty odpowiedzi na przyjmowane leki [EMA EPAR 2021, Krakballe 2014]. W pierwszym roku leczenia aż do 23% chorych przerywa obecną terapię [Levin 2017, Warren 2015]. W kolejnych latach odsetek ten jest jeszcze większy i wynosi między 44-47% [Gniadecki 2015, Menter 2016]. Powoduje to konieczność zmiany aktualnie stosowanego leku na inny. Chorzy na łuszczycę często czują również obawy związane z zaostrzeniem lub nawrotem choroby w trakcie stosowanego leczenia [Tada 2021], co przekłada się na potrzebę poszukiwania nowych produktów leczniczych. Dlatego też, pomimo wielu aktualnie dostępnych terapii w dziedzinie leczenia łuszczycy plackowatej, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza [EMA EPAR 2021].

Należy jednak podkreślić, iż w analizowanym wskazaniu zarejestrowany został bimekizumab, który reprezentuje najbardziej innowacyjny mechanizm działania w stosunku do innych leków z grupy IL-17, dzięki któremu możliwe jest uzyskanie jeszcze wyższych efektów zdrowotnych. Bimekizumab jest pierwszym lekiem, który w odróżnieniu od innych IL-17, takich jak sekukinumab czy iksekizumab, wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na IL-23.

Należy zauważyć, że bimekizumab jest jedynym lekiem biologicznym o udowodnionym działaniu ocenionym na podstawie trzech badań porównujących BIM z najczęściej stosowanymi lekami biologicznymi w łuszczycy: ustekinumabem, adalimumabem i sekukinumabem. Poprzez unikalny mechanizm działania BIM już od pierwszej dawki wykazywał większą skuteczność względem ww. leków. Oprócz spełnienia pierwszorzędowych punktów końcowych w kluczowych badaniach (PASI 90 i IGA 0/1 w badaniach *BE SURE*, *BE VIVID* i *BE READY*), do 16. tygodnia terapii wyższy odsetek chorych przyjmujących bimekizumab uzyskał odpowiedź PASI 100 w porównaniu z obecnie dostępnymi lekami biologicznymi. Jest to o tyle znaczące, że istnieje zapotrzebowanie na takie metody leczenia, które zapewnią całkowite ustąpienie objawów choroby widocznych na skórze na jak najdłuższy czas i tym samym wpłyną na poprawę w zakresie HRQoL. Co więcej, nieustąpienie objawów skórnych może pociągać za sobą dodatkowe koszty związane z wdrożeniem leczenia miejscowego, eskalacją dawki i zmianą terapii [Haidari 2020]. Tym samym lek ten stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na łuszczycę plackowatą.

4. Interwencja – bimekizumab

Produkt leczniczy Bimzelx® (bimekizumab) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 20 sierpnia 2021 roku.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma UCB Pharma S.A.

Produkt leczniczy Bimzelx® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w ampułko-strzykawce, o zawartości bimekizumabu wynoszącej 160 mg w 1 ml roztworu oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, o zawartości bimekizumabu wynoszącej 160 mg w 1 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 2.
Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®

Kod ATC⁶	Kod ATC: L04AC21, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Działanie leku	<p>Bimekizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne podklasy IgG1/k, wiążące się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF. Blokuje to ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Hamując działanie wymienionych cytokin prozapalnych, bimekizumab normalizuje stan zapalny skóry, co prowadzi do złagodzenia objawów klinicznych charakterystycznych dla łuszczycy. W badaniach in vitro udowodniono, że bimekizumab ma większy wpływ hamujący na ekspresję genów związanych z łuszczycą oraz produkcją cytokin, niż w trakcie inhibicji wyłącznie IL-17A.</p> <p>Bimekizumab wytwarzany jest w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. <i>Chinese Hamster Ovary</i>) przy użyciu technologii rekombinacji DNA.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Bimzelx® jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Bimzelx® wynosi 320 mg we wstrzyknięciach podskórnych w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160mg w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.</p> <p>U chorych, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują żadnej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie terapii.</p> <p><i>Chorzy z nadwagą</i></p> <p>U chorych o masie ciała ≥ 120 kg, bez całkowitego wyleczenia w 16 tygodniu, można rozważyć podawanie dawki 320 mg co cztery tygodnie, po upływie 16 tygodnia.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p>

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Bimzelx® w tej subpopulacji chorych. Nie istnieją zalecenia dotyczące dawkowania.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Brak dostępnych danych: bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego Bimzelx® u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. nie zostały określone.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsce podania leku (uda, brzuch, ramiona) powinno być zmieniane. Produktu nie należy wstrzykiwać w miejscu występowania blaszek łuszczycowych oraz w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, stwardniała lub posiniaczona.</p> <p>Ampułko-strzykawek oraz wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych z produktem leczniczym Bimzelx® nie należy wstrząsać.</p> <p>Lekarz może zdecydować, że chory może samodzielnie dokonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Bimzelx® (po uprzednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych). Chorzy powinni mieć jednak zapewnioną odpowiednią kontrolę lekarską oraz powinni zostać poinstruowani o konieczności wstrzyknięcia całej objętości bimekizumabu.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępna w aptece po przepisaniu leku na receptę przez lekarza specjalistę.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><i>Identyfikowalność</i></p> <p>Należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego, co ma na celu poprawienie identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych.</p> <p><i>Zakażenia</i></p> <p>Przyjmowanie bimekizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń górnych dróg oddechowych oraz kandydozy jamy ustnej. Zaleca się szczególną ostrożność przy decyzji o stosowaniu bimekizumabu u osób ze stwierdzonym przewlekłym lub nawracającym zakażeniem. Chorzy, u których występują klinicznie istotne czynniki zakażenia nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Bimzelx®, dopóki zakażenie nie ustąpiło lub nie zostało wdrożone leczenie. Chorych leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. W przypadku wystąpienia u chorego klinicznie istotnego zakażenia albo braku odpowiedzi na standardowe leczenie należy uważnie monitorować chorego i nie podawać bimekizumabu do momentu ustąpienia zakażenia.</p> <p><i>Ocena w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia</i></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy ocenić czy chory nie jest zakażony gruźlicą. Nie należy podawać bimekizumabu chorym z czynną gruźlicą. Należy obserwować chorych przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. W przypadku chorych, u których stwierdzono w wywiadzie utajoną albo czynną gruźlicę i u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego cyklu leczenia, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania bimekizumabu.</p> <p><i>Nieswoiste zapalenie jelit</i></p> <p>Zgłaszano przypadki nowo występującego nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit po zastosowaniu bimekizumabu. Nie zaleca się stosowania bimekizumabu u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit.</p>

W przypadku wystąpienia u chorego objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Chorym leczonym bimekizumabem nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Chorzy leczeni bimekizumabem mogą przyjmować szczepionki inaktywowane, czyli niezawierające żywych drobnoustrojów. Zdrowe osoby, które przyjęły pojedynczą dawkę 320 mg bimekizumabu na dwa tygodnie przed szczepieniem z zastosowaniem inaktywowanej szczepionki sezonowej przeciwko grypie, wykazywały podobną odpowiedź immunologiczną jak osoby, które nie przyjmowały bimekizumabu przed szczepieniem.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie ma bezpośrednich dowodów potwierdzających znaczenie IL-17A albo IL-17F w ekspresji enzymów z rodziny CYP450. Zwiększone stężenie cytokin podczas przewlekłego stanu zapalnego powoduje zahamowanie wytwarzania niektórych enzymów układu CYP450. Zatem leki przeciwzapalne, takie jak bimekizumab (inhibitor IL-17A i IL-17F), mogą powodować normalizację poziomu enzymów CYP450, której towarzyszy niższa ekspozycja na produkty lecznicze, metabolizowane przez CYP450. W związku z tym nie można wykluczyć klinicznie istotnego wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie (np. warfarynę). W momencie rozpoczęcia leczenia bimekizumabem u chorych leczonych tego rodzaju produktami leczniczymi należy rozważyć kontrolę leczenia. Nie należy podawać jednocześnie z bimekizumabem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia produktem Bimzelx®.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania produktu Bimzelx® w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimekizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Bimzelx®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu bimekizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

	Produkt Bimzelx® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<p>ChPL Bimzelx® zawiera czarny trójkąt oznaczający, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod względem bezpieczeństwa.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (J06)*, kandydoza jamy ustnej (B37)*, zakażenia grzybicze (B35)*, zakażenia ucha (H93)*, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej (B00.9)*, zapalenie żołądka i jelit (K52.9)*, zapalenie mieszków włosowych (L73)*, ból głowy (R51)*, zapalenie skóry i wyprysk, trądzik, (L70)*, nudności (R11)*, biegunka (K59.1)*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80)*, zmęczenie (R53)*</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Bimzelx® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Bimzelx® [ChPL Bimzelx®] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ) [Obwieszczenie MZ]

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

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁷ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;

⁷ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje i 1 wersję roboczą rekomendacji dotyczące finansowania bimekizumabu w populacji dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zidentyfikowano również informację, zgodnie z którą bimekizumab został zarejestrowany przez TGA w Australii do leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będących kandydatami do leczenia systemowego lub do fototerapii [TGA 2022]. Równolegle przed PBAC odbywa się proces refundacyjny bimekizumabu [PBAC 2022].

Dokumenty wydane przez SMC, G-BA, HAS zawierają rekomendacje pozytywne, natomiast rekomendacje wydane przez NICE oraz wersja robocza rekomendacji opublikowanej CADTH to rekomendacje pozytywne warunkowe.

Warunkami jakie w ramach rekomendacji postawiło NICE były: wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10 , niepowodzenie, przeciwwskazania lub brak tolerancji terapii systemowych oraz zapewnienie odpowiedniej ceny produktu leczniczego. Rekomendacja NICE została wydana w oparciu o dowody z badań klinicznych wskazujące na podobną lub większą skuteczność bimekizumabu w porównaniu z innymi komparatorami. Terapia bimekizumabem okazuje się również opłacalna kosztowo ze względu na podobne bądź niższe koszty leczenia z użyciem tego produktu leczniczego.

Zdaniem CADTH, jak również SMC bimekizumab stanowi alternatywę w leczeniu łuszczycy dla obecnie stosowanych inhibitorów interleukin. W przypadku CADTH warunkiem rozpoczęcia finansowania bimekizumabu było m.in. obniżenie ceny leku.

W dokumencie wydanym przez HAS pozytywnie zarekomendowano objęcie refundacją bimekizumabu u dorosłych chorych na ciężką, przewlekłą postać łuszczycy plackowatej i jednocześnie negatywnie zaopiniowano objęcie finansowaniem tego leku w przypadku innych form łuszczycy u dorosłych. Co istotne, **w rekomendacji HAS wskazano na przewagę bimekizumabu nad sekukinumabem.**

Na stronie AWMSG zidentyfikowano informację o odrzuceniu wniosku ze względu na fakt, że proces oceny został już przeprowadzony przez NICE.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Bimekizumab	CADTH 2022	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego lub fototerapii	<p>CADTH zaleca objęcie refundacją bimekizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy kwalifikują się do terapii systemowej lub fototerapii, tylko w przypadku spełnienia określonych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikacja do refundacji bimekizumabu będzie opierać się na tych samych kryteriach co kwalifikacja do refundacji innych inhibitorów IL-17 w omawianej jednostce chorobowej. Podyktowane jest to brakiem pewności czy refundacja bimekizumabu stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną; • decyzja refundacyjna dot. przedłużenia finansowania bimekizumabu będzie podejmowana w podobny sposób jak w przypadku inhibitorów IL-17; • chorzy, u których będzie rozważane leczenie bimekizumabem będą pozostawać pod stałą opieką dermatologa, aby możliwe było wybranie przez lekarza najodpowiedniejszej terapii • bimekizumab nie może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi, ze względu na brak dowodów na skuteczność takiego leczenia skojarzonego; • cena bimekizumabu zostanie obniżona o 41%; • zostanie przedstawiona skala niepewności związana z wpływem na budżet.
	G-BA 2022	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie konwencjonalne nie stanowi opcji leczenia w kontekście terapii pierwszoliniowej oraz dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym	<p>W dokumencie G-BA przedstawiono dane dotyczące dodatkowych korzyści ze stosowania bimekizumabu względem komparatorów w podziale na 2 subpopulacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie konwencjonalne nie stanowi opcji leczenia w kontekście terapii pierwszoliniowej – jako komparatory wskazano GUS, IKS i SEK 2) dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na zastosowaną terapię systemową – jako komparatory wskazano ADA, BRO, GUS, INF, IKS, RIS, SEK i UST

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			do ciężkiego, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na zastosowaną terapię systemową	<p>W obydwu populacjach dokonano oceny zakresu i prawdopodobieństwa uzyskania dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania BIM w porównaniu z odpowiednim komparatorem (SEK i/lub ADA) – wskazano niewielką dodatkową korzyść ze stosowania BIM.</p> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie 2 badań RCT: <i>BE SURE</i> i <i>BE RADIANT</i>. Wykazano przewagę BIM nad SEK i ADA w stosunku do odpowiedzi na leczenie i jakości życia oraz niekorzystny wpływ w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz infekcji grzybiczych.</p>
	HAS 2022	Pozytywna / negatywna	Dorośli chorzy z ciężką, przewlekłą postacią łuszczycy plackowatej	<p>HAS wydała pozytywną rekomendację w odniesieniu do objęcia refundacją bimekizumabu wyłącznie w leczeniu dorosłych chorych z ciężką, przewlekłą postacią łuszczycy plackowatej, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenia (niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, przeciwwskazań lub nietolerancji) terapii co najmniej dwoma lekami systemowymi innymi niż biologiczne i fototerapii; rozległej postaci łuszczycy i/lub znaczącego wpływu psychospołecznego; <p>Jednocześnie wydano negatywną rekomendację w stosunku do innych postaci łuszczycy w populacji dorosłych chorych.</p> <p>Jednoznacznie wskazano na przewagę bimekizumabu nad sekukinumabem.</p> <p>Rekomendacje HAS zostały wydane w oczekiwaniu na ponowną ocenę Komisji, która ma na celu ocenę zakresu refundacji i miejsca w strategii wszystkich leków biologicznych, które nie zostały uwzględnione w badaniu obserwacyjnym <i>PSOBIOTEQ 1</i>, w tym bimekizumabu, w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych.</p>
	NICE 2021	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Bimekizumab jest rekomendowany jako jedna z opcji leczenia łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba przebiega z ciężkim nasileniem, co zdefiniowano jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10; terapia innymi lekami systemowymi okazała się nieskuteczna (włączając: cyklosporynę, metotreksat i fototerapię) lub jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana;

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> podmiot odpowiedzialny zapewni odpowiednio ustaloną cenę produktu leczniczego.
	SMC 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	<p>Bimekizumab jest rekomendowany do stosowania wyłącznie u chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie systemowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię) lub terapia ta jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.</p> <p>Wskazano, że stanowi dodatkową opcję leczenia chorych na łuszczycę możliwą do zastosowania w klasie interleukin.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Łącznie odnaleziono 17 dokumentów wydanych przez Prezesa AOTMiT oraz 1 Opinię Rady Przejrzystości:

- W rekomendacji z 2021 r. w sprawie oceny leku Cosentyx® (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” prezes AOTMiT wydał zarówno negatywną, jak i pozytywną decyzję. Szczegóły nie są znane ze względu na zacinienie.
- w rekomendacji z 2021 r. dotyczącej objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) we wskazaniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Prezes AOTMiT uznał za zasadne objęcie refundacją rozważanego produktu leczniczego pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków podatnika.
- w rekomendacji z 2020 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ilumetri® (tyltrakizumab) 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.
- w rekomendacji z 2019 r. dotyczącej objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) we wskazaniu „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uznał za zasadne objęcie refundacją rozważanego produktu leczniczego pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka;
- w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab

⁸ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Negatywna rekomendacja jest uzasadniona brakiem możliwości jednoznacznej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora i innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;

- w opinii z 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” Rada Przejrzystości uznała za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego, za wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10, a także zmiany zapisu dotyczącej przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi;
- w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęciem refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Rekomendacja jest jednak uwarunkowana – konieczne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej;
- w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Skilarence® (fumaran dimetylu) w całym zakresie wskazań, uzasadniając, iż wnioskowanie o sfinansowanie jest utrudnione z uwagi na istnienie znacznych ograniczeń oraz brak jednolitego podejścia w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie;
- w rekomendacji z 2017 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomenduje objęcie iksekizumabu (Taltz®) refundacją, podkreślając jednak konieczność wprowadzenia zmian odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli osiągnąć efektywność kosztową terapii;
- w rekomendacji z 2016 r. Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem;
- w rekomendacji z 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją Remsima® (infliksymb) uzasadniając, że proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymbu;
- Prezes AOTMiT w dokumencie z 2015 roku nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego

bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Stelara® dla chorych na łuszczycę ciężką w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu";

- produkt leczniczego Humira® (adalimumab) nie jest rekomendowany przez Prezesa AOTMiT z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab. Lek uzyskał jednak pozytywną rekomendację wydaną przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku, rekomendacja dotyczyła objęcia refundacją chorych na łuszczycę ciężką w programie lekowym "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)";
- w rekomendacji z dnia 28.01.2013 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)";
- w rekomendacji z 2011 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego;
- w rekomendacji z 2009 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegółowy opis rekomendacji i opinii AOTMiT zamieszczono w załączniku (rozdział 10.1.).

5. Komparatory

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.

Od listopada 2021 roku w ramach *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)* finansowane są następujące leki biologiczne:

- infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol oraz tyldrakizumab (umiarkowana lub ciężka postać choroby);
- ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab oraz ryzankizumab (ciężka postać choroby).

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.

Bimekizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej. Jako kolejny lek biologiczny z grupy IL-17, obok już objętych finansowaniem ze środków publicznych sekukinumabu i iksekizumabu, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, mógłby stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla chorych spełniających kryteria włączenia do wspomnianego powyżej Programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że bimekizumab cechuje się innowacyjnym mechanizmem działania. W odróżnieniu od innych IL-17 (SEK, IKS) wykazuje działanie nie

tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na IL-23, co powoduje, że jego zakres działania jest znacznie szerszy i wpływa na możliwość uzyskiwania przez chorych wyższych odpowiedzi na leczenie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W praktyce klinicznej najczęściej lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia są inhibitory TNF-alfa a dopiero po nich rozważa się zastosowanie inhibitorów interleukin. Z tego powodu w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej bimekizumab będzie stosowany zamiennie z innymi inhibitorami interleukin. Analogiczne uzasadnienie przedstawione zostało w rekomendacji NICE 2021.

Warto również podkreślić, że inhibitory interleukin są lekami nowszej generacji, znacznie precyzyjniej działającymi na blokowanie szlaków zapalnych charakterystycznych dla łuszczycy. Wprowadzenie ich do praktyki klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego umożliwiło chorym osiągnięcie znacznie korzystniejszych efektów leczenia w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa.

Charakterystykę komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka komparatorów dla bimekizumabu

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).</p> <p>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>Łuszczycyca 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; • łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; • łuszczycowe zapalenie stawów ŁZS; • ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych; • choroba Leśniowskiego-Crohna; 	<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"> choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; wrzodzące zapalenie jelita grubego; zapalenie błony naczyniowej oka; zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży. 		
<p>Certolizumab pegol</p> <p>[ChPL Cimzia®]</p> <p>inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa),</p> <p>Kod ATC: L04AB05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>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:</p> <p>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 plackowatą sugerują, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których</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
				<p>brak jest oznak korzyści terapeutycznych w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia. Niektórzy chorzy z początkową częściową odpowiedzią na leczenie mogą uzyskać poprawę w przypadku kontynuacji leczenia po 16 tygodniach.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	
<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</p> <p>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).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RZS; • choroba Crohna u dorosłych; • choroba Crohna u dzieci; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego; 	<p>Łuszczycza – 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach 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.</p> <p>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>.</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"> zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK); ŁZS. 		
<p>Etanercept</p> <p>[ChPL Enbrel®]</p> <p>Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa).</p> <p>Kod ATC: L04AB01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited.</p> <p>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, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów.</p>	<p>Łuszczycyca zwyczajna (plackowata)</p> <p>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 układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RZS; MIZS; osiowa spondyloartropatia ŁZS; łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży. 	<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 dorosłych chorych należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem leczniczym Enbrel®, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Etanercept 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
Inhibitory interleukiny 17					
<p>Iksekizumab</p> <p>[ChPL Taltz®]</p> <p>Inhibitor aktywności IL-17A.</p> <p>Kod ATC: L04AC13</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V.</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 25 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (<3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów.</p> <p>Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.</p> <p>W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.</p>	<p>Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osiowa spondyloartropatia • ŁZS; • łuszczycy (plackowata) u zwyczajna u dzieci i młodzieży. 	<p>Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0., następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2., 4., 6., 8., 10. i 12., a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. W przypadku chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat): nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥75 lat jest ograniczona. Zaburzenia czynności nerek</p>	<p>Iksekizumab 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
				<p>lub wątroby: nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz® w tej grupie chorych. Nie można określić zalecanej dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież: nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz® u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Taltz® u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.</p> <p>Sposób podawania: podanie podskórne. Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu leczniczego w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. Chorzy</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz® po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę nad chorymi. Obszerna instrukcja podawania produktu leczniczego znajduje się ulotce dołączonej do opakowania.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	
<p>Sekukinumab [ChPL Cosentyx®] Inhibitor aktywności IL-17A. Kod ATC: L04AC10</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited. Data dopuszczenia do obrotu: 14 stycznia 2015 r.</p>	<p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach.</p>	<p>Łuszczycza</p> <p>Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ŁZS; • ZZSK. 	<p>Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazują żadnej odpowiedzi</p>	<p>Sekukinumab 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
		W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.		na leczenie po okresie do 16 tygodni terapii. Niektórzy chorzy z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL	
Inhibitory interleukiny 23					
Ryzankizumab [ChPL Skyrizi] leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny 23 Kod ATC: L04AC18	Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Data dopuszczenia do obrotu: 26 kwietnia 2019	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależne od IL-23 przekazywanie sygnałów międzykomórkowe i	Łuszczycza plackowata Produkt leczniczy Skyrizi® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego Pozostałe wskazania: Łuszczycowe zapalenie stawów	Zalecana dawka produktu Skyrizi® dla dorosłego chorego to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z łuszczycą	Ryzankizumab 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
		uwalnianie cytokin prozapalnych.		plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL	
<p>Guselkumab</p> <p>[ChPL Tremfya]</p> <p>Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny IL-23</p> <p>Kod ATC: L04AC16.</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 10 listopada 2017</p>	<p>Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 z wysoką swoistością i powinowactwem.</p> <p>Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T i komórek odpowiedzi nieswoistej,</p> <p>Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.</p>	<p>Łuszczycyca plackowata</p> <p>Produkt leczniczy Tremfya 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"> Łuszczycowe zapalenie stawów 	<p>Zalecana dawka produktu Tremfya dla chorych na łuszczycę wynosi 100 mg, podawana podskórnie 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.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Guselkumab 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
<p>Tydrakizumab</p> <p>[ChPL Ilumetri®]</p> <p>leki immunosupresyjne. Inhibitory interleukiny Il-23.</p> <p>Kod ATC: L04AC17</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Almirall, S.A.</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 17 września 2018 r.</p>	<p>Tydrakizumab 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</p> <p>Tydrakizumab hamuje również uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin</p>	<p>Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Produkt leczniczy Ilumetri® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego</p>	<p>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.</p> <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>	<p>Tydrakizumab 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>
<p>Inhibitory interleukiny 12/23</p>					

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Ustekinumab [ChPL Stelara®]</p> <p>Inhibitor interleukin IL-12 i IL-23.</p> <p>Kod ATC: L04AC05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV. Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r.</p>	<p>Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1/k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układ u odpornościowego. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p>	<p>Łuszczycza plackowata</p> <p>Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MET) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łuszczycza plackowata u dzieci i młodzieży; • Łuszczycowe zapalenie stawów; • Choroba Crohna. 	<p>Łuszczycza plackowata – zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Stelara® jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.</p> <p><u>Chorzy z masą ciała >100 kg</u></p> <p>Dla chorych z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych chorych, produkt leczniczy podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa.</p> <p>Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Ustekinumab refundowany 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>

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

*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*).

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

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

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

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

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie zarówno w okresie indukcji, jak również 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 dichotomiczne (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.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 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 Bimzelx®, 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; • łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • 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.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycza plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycza inna niż plackowata, dzieci</p>
Interwencja	<p>Bimekizumab w dawce zgodnej ChPL Bimzelx®, tj. 320 mg s.c. (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.</p> <p>W przypadku chorych, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>W przypadku niektórych chorych o masie ciała ≥ 120 kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16.</p> <p>U chorych w podeszłym wieku ≥ 65lat dostosowanie dawki nie jest wymagane.</p>	<p>Inna niż wyżej wymieniona.</p>
Komparatory⁹	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p>	<p>Niezgodny z założonymi</p>

⁹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ol style="list-style-type: none"> 1) adalimumab (ADA): 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie; 2) etanercept (ETA): 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnie. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień; 3) infliksymab (INF): 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni; 4) ustekinumab (UST): 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni; 5) iksekizumab (IKS): 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie; 6) sekukinumab (SEK): 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawane w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg; 7) ryzankizumab (RIS): 150 mg (dwa wstrzyknięcia po 75 mg) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni; 8) tyldrakizumab (TIL): 100 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni; 9) guselkumab (GUS): 100 mg podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni; 10) certolizumab pegol (CERT): 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4, a następnie 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg, co 2 tygodnie. u chorych niewykazujących wystarczającej odpowiedzi. 	
	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); 	Niezgodne z założeniami

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS; profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁰)	
	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.
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.

¹⁰ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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

Tabela 6.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

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

10. Załączniki

10.1. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ilumetri (tyltrakizumab)	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 (tyltrakizumab) 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 tyltrakizumabu i etanerceptu oraz metaanalizy sieciowej w ramach której porównywano tyltrakizumab z 6 komparatorami. W badaniach odnotowano istotnie statystyczne różnice na korzyść tyltrakizumabu 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 tyltrakizumabu względem etanerceptu w zakresie zdarzeń</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				niepożądanych ogółem oraz występowania rumienia w miejscu wkłucia.
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: Nie było możliwe przedstawienie szczegółowego uzasadnienia rekomendacji, ze względu na zakresienia danych zastrzeżonych jako poufne.</p>
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® (ryzankizumab)	RP Skyrizi 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			umiarkowanym i ciężkim.	<p>plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem pogłębiania instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej pod warunkiem pogłębiania instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez wnioskodawcę powinien zostać pogłębiony, ponieważ nie ma pewności, że wnioskowana technologia zachowa efektywność kosztową dla porównań z pozostałymi komparatorami.</p>
Cimzia® (certolizumab pegol)	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 progu ponownej kwalifikacji do programu</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>lekowego. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii może to wpłynąć w niewielkim stopniu na zwiększenie docelowej populacji (od 10% do 15%). Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu będzie wiązało się ze wzrostem populacji docelowej o około 12,5% (tj. 35 chorych w pierwszym i 42 chorych w drugim roku refundacji), natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 1,2 mln. PLN w pierwszym i 1,4 mln. PLN w drugim roku refundacji. Należy zauważyć, że dostępne rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do tego zagadnienia, podobnie jak zapisy ChPL dla leków stosowanych w programie. Nie odnaleziono również dowodów klinicznych wskazujących na zasadność obniżenia PASI poniżej 10.</p> <p>Zapis dotyczący 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 osiągnięcie efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, jednak pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej guselkumabu w porównaniu z adalimumabem.</p>

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

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu w okresie 96 tygodni. Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu leczniczego Taltz® pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynikach porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które wpływają na niepewność wyników i możliwość odniesienia do rzeczywistej sytuacji na rynku.
Cosentyx® (sekukinumab)	RP Cosentyx 2016	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	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)”. 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. 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. Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem).
Humira® (adalimumab)	RP 2015	Negatywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy oraz z ciężkimi zaburzeniami rogowacenia skóry.	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

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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>
	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</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN¹¹: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Infliksymab jest substancją czynną o ugruntowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak w ocenie Prezesa proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p>Z uwagi na fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, nieracjonalna jest zmiana mechanizmu finansowania z tańszego na droższy.</p>
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</p>

¹¹ EAN, ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.
	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 fiołka 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 fiołka 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 lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.</p>
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>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Leczenie Łuszczycy lekami biologicznymi. Enbrel® (etenercept), 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® (etenercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego	RP 2009	Pozytywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy, niereagujący na leczenie systemowe lub nietolerujący takiego leczenia.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego”, określając warunki jego realizacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> kwalfikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia; kwalfikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne; zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; 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 kwalfikacji, 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>

11. Spis tabel

Tabela 1. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	31
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®	44
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	49
Tabela 4. Charakterystyka komparatorów dla bimekizumabu	57
Tabela 5. Schemat PICOS	72
Tabela 6. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	75
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	76

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Abuabara 2010	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
Adams 2020	Adams R., Maroof A., Baker T., i in., Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. Front Immunol. 2020;11:1894
Alinia 2017	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
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Armstrong 2020	Armstrong A. W., Read C., Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review, Jama 2020, 323(19), 1945-1960.
Basko-Pilluska 2012	Basko-Pilluska, J.L. and V. Petronic-Rosic, Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. Psoriasis: Targets and Therapy, 2012. 2: p. 67-76.
Belinchón Romero 2021	Belinchón Romero I., Dauden E., Ferrándiz Foraster C. i in., PASI 100 response rates in moderate to severe psoriasis: a systematic literature review and analysis of clinical practice guidelines, J Dermatolog Treat. 2021, 21:1-9
Bhosle 2006	Bhosle M.J., i in., Quality of life in patients with psoriasis. Health Qual Life Outcomes, 2006. 4: p. 35.
Boehncke 2015	Boehncke W.H., Schön M.P., Psoriasis, Lancet 2015, 386 (9997): 983-94
Borzęcki 2018	Borzęcki A., Koncewicz A., Raszevska-Famielec M., i n., Epidemiology of psoriasis in the years 2008–2015 in Poland, Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 2018, 105(6), 693-700
Bożek 2016	Bożek A., Reich A., W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?, In Forum Dermatologicum 2016, Vol. 2, No. 1, pp. 6-11.
Brzezińska 2018	Brzezińska O., Łuczak, A., Małecki, D., i in., Ocena dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego wśród pacjentów z łuszczycą. Alergia Astma Immunologia-przegląd kliniczny 2018, 23(1), 46-53.
Burgos-Pol 2016	Burgos-Pol, R., et al., The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. Actas Dermosifiliogr, 2016. 107(7): p. 577-90.
Chabros 2020	Chabros P., Pietrzak A., Gągała J., i in., Psoriatic arthritis—classification, diagnostic and clinical aspects, Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(1)
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, Cimzia, INN-certolizumab pegol; (europa.eu) (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf (data dostępu: 03.03.2022 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.03.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Ilumetri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, Remsma, INN-infliximab (europa.eu) (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r.)
ChPL Tremfya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r.)
Claudepierre 2018	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
Daniel 2020	Daniel B.S., The multiple comorbidities of psoriasis: The importance of a holistic approach, <i>Aust J Gen Pract.</i> 2020 https://www1.racgp.org.au/ajgp/2020/july/the-multiple-comorbidities-of-psoriasis/ (data dostępu : 15.04.2022r.)
Egeberg 2017	Egeberg A., Sørensen J. A., Gislason G. H., I in., Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery, <i>JAMA surgery</i> 2017,152(4), 344-349.
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency, Bimzelx: EPAR - Public assessment report 2021, EMEA/H/C/005316/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 03.03.2022 r.)
Feldman 2014	Feldman, S.R., M. Malakouti, and J.Y. Koo, Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. <i>Dermatology online journal</i> , 2014. 20(8)
Feldman 2016	Feldman S. R., Goffe B., Rice G. i in., The challenge of managing psoriasis: unmet medical needs and stakeholder perspectives, <i>American health & drug benefits</i> 2016, 9(9), 504.
Glatt 2017	Glatt S., Baeten D., Baker T., i in., Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018;77(4):523-532
Gniadecki 2015	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
Gundogdu 2021	Gundogdu M., Kundakci N., Evaluation of the correlation between scales determining disease severity in patients with moderate-severe chronic plaque-type psoriasis, <i>Journal of Cosmetic Dermatology</i> 2021, 20(7), 2328-2331.
Haidari 2020	Haidari W., Pona A., Feldman S.R., Management of Residual Psoriasis in Patients on Biologic Treatment, <i>J Drugs Dermatol.</i> 2020, 19(2): 188-194
Higgins 2021	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: 03.01.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Hong 2008	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
Jankowiak 2020	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
Kamiya 2019	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.
Kaszuba 2016	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A, Łuszczycyca, <i>Dermatologia geriatryczna pod red. Kaszuby A., Szepietowskiego J., Adamskiego Z., Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin</i> 2016, 198-202
Kim 2017	Kim W.B., Jerome D., Yeung J., Diagnosis and management of psoriasis. <i>Can Fam Physician</i> . 2017; 63 (4):278-285.
Kimball 2010	Kimball A.B., Gieler U., Linder D. i in., Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2010, 24 (9): 989-1004
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 09.03.2022 r)
Kouwenhoven 2020	Kouwenhoven T.A., van der Ploeg J.A.M., van de Kerkhof P.C.M., Treatment goals in psoriasis from a patient perspective: a qualitative study, <i>J Dermatolog Treat</i> . 2020, 31 (1):13-17
Krakballe 2014	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
Krueger 2001	Krueger G., Koo J., Lebwohl M. i in., The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey, <i>Arch Dermatol</i> . 2001, 137 (3): 280-4
Krzaczyński 2020	Strzałka-Mrozik B., Krzaczyński J., Farmakologiczne i nefarmakologiczne metody terapii łuszczycy ze szczególnym uwzględnieniem leków biologicznych, <i>Farmacja Polska</i> 2020, 76 (6), 333-343
Kurt 2018	Özkesici-Kurt B., Dönmez L., Nazlım B., i in., Defining the natural course of psoriasis: A single-center cohort study of 100 patients, <i>Turk Dermatoloji Dergisi</i> 2018, 12 (1), 33.
Lacour 2020	Lacour J.P., Bewley A., Hammond E. i in., Association Between Patient- and Physician-Reported Outcomes in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis Treated with Biologics in Real Life (PSO-BIO-REAL), <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2020, 10 (5): 1099-1109
Levin 2017	Levin E.C., Gupta R., Brown G., i in., Biologic fatigue in psoriasis, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 2017, 25 (1): 78-82.
Lin 2018	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.
Liu 2020	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
Martinez-Garcia 2014	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.
Martínez-Ortega 2019	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
Mattei 2014	Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B., Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2014, 28 (3): 333-7

Referencja	Opis bibliograficzny
Mease 2014	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
Menter2008	Menter, A., Gottlieb A., Feldman R. S., i in., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2008. 58(5): p. 826-50
Menter 2016	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.
Micali 2019	Micali G., Verzi A. E., Giuffrida G., i in., Inverse psoriasis: from diagnosis to current treatment options. <i>Clinical, cosmetic and investigational dermatology</i> 2019, 12, 953.
Michalska 2020	Michalska A. D., Łuszczycyca - etiopatogeneza i leczenie, <i>Problemy nauk medycznych i nauk o zdrowiu</i> 2020.
MP 2018	Medycyna Praktyczna, Łuszczycyca dotyczy nie tylko skóry, 2018 https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/aktualnosci/197721,luszczycyca-dotyczy-nie-tylko-skory (data dostępu: 15.04.2022)
MPZ 2020	Mapy potrzeb zdrowotnych 2019, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych, BASiW - 52_epidemiologia_MPZ2020 (mz.gov.pl) (data dostępu: 08.02.2022)
Mrowietz 2021	Mrowietz U., Warren R. B., Leonardi C. L., Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values ≤ 1, 2, 3 or 5 derived from a statistical conversion method, <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2021, 35(5), 1161-1175.
No 2018	No, D.J., et al., Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. <i>J Dermatolog Treat</i> , 2018. 29(5): p. 460-466.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
Ogawa 2020	Ogawa K., Okada Y., The current landscape of psoriasis genetics in 2020, <i>Journal of Dermatological Science</i> 2020, 99(1), 2-8.
Owczarczyk-Saczonek 2017	Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą. <i>Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej</i> 2017, 71.
Pickard 2017	Pickard A.S., Gooderham M., Hartz S., i in., EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis, <i>J Med Econ.</i> 2017 Jan;20(1):19-27
Puig 2017	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, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2017 Feb;31(2):213-220
Puig 2019	Puig L., Dossenbach M., Berggren L., Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Indices (PASI) for Comparison of the Efficacy of Ixekizumab to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: An Integrated Analysis of UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Outcomes, <i>Acta dermato-venereologica</i> 2019, 99(11).
Raport AMICUS 2021	Samselska D., Kurowska A., Łuszczycyca. Optymalizacja leczenia, raport, Fundacja Amicus 2021
Rendon 2019	Rendon A., Schäkel K., Psoriasis pathogenesis and treatment, <i>International journal of molecular sciences</i> 2019, 20(6), 1475.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej

Referencja	Opis bibliograficzny
	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
Strober 2016	Strober B., Papp K.A., Lebwohl M. i in., Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2016, 75(1): 77-82.e7
Strober 2018	Strober, B., et al., Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2018. 78(1): p. 70-80.
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Tada 2021	Tada Y., Jo S. J., Huang Y. H., Uncovering the unmet needs among psoriasis patients in the Asia-Pacific region. <i>The Journal of Dermatology</i> 2021, 48(11), 1665-1674.
Tinggaard 2021	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, <i>Journal of Internal Medicine</i> 2021, 290(3), 693-703.
Tollenaere 2021	Tollenaere M.A.X., Hebsgaard J., Ewald D.A., i in., Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. <i>Br J Dermatol.</i> 2021 Sep;185(3):585-594
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Viswanathan 2015	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, <i>J Dermatolog Treat.</i> 2015 Jun;26(3):235-9
Walniczek 2018	Walniczek P., Problem jakości życia u chorych z łuszczycą, <i>Współczesne Pielęgniarstwo i Ochrona Zdrowia</i> 2018, (3), 70-72.
Warren 2011	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, <i>Br J Dermatol.</i> 2011, 164 Suppl 1: 1-14
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska-Szybińska D., Wojas-Pelc A., Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, <i>Adv Dermatol Allergol</i> 2012, 29, 123-127.
Wojciechowska 2020	Wojciechowska M., McFarlane O., Żaroń A., Złożona problematyka łuszczycy wyzwaniem dla polityki społecznej i zdrowotnej. Rola zdrowia publicznego. <i>Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu</i> 2020, 26(1), 24-28.
Young 2005	Young M., The psychological and social burdens of psoriasis, <i>Dermatol Nurs</i> , 2005. 17(1): p. 15-9
Zeng 2021	Zeng C., Tsoi L. C., Gudjonsson J. E., Dysregulated epigenetic modifications in psoriasis, <i>Experimental Dermatology</i> 2021, 30(8), 1156-1166.
Zheng 2017	Zheng J., Absolute Psoriasis Area and Severity Index: an additional evaluation for clinical practice, <i>British Journal of Dermatology</i> 2017, 176(3), 576–576.
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AAD-NPF 2019	Menter A., Strober B. E., Kaplan D. H., Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2019, 80(4), 1029-1072.
AWMSG 2021	Product meets AWMSG exclusion criteria due to NICE appraisal TA723: Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, bimekizumab (Bimzelx®) - All Wales Medicines Strategy Group (nhs.wales) (09.03.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
BAD 2020	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.
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation: Bimekizumab (Bimzelx), SR0698 Bimzelx - Confidential Draft CADTH Recommendation March 3, 2022_For Posting.pdf (data dostępu 09.03.2022 r.)
EuroGuiDerm 2020	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.
FSD 2019	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
NICE 2021	Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (nice.org.uk) (data dostępu 09.03.2022 r.)
ORP 2019	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
PBAC 2022	PBS, Bimekizumab, Submission Details, https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/701.html (data dostępu: 11.04.2022 r.)
PTD 2020	Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., i in., Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, Dermatologia Review/Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(2).
RP 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zakwalifikowania „Leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, 2009, 1-2
RP 2011	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, 2011, 1-13
RP Cimzia® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 61/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
RP Cosentyx® 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2016, 1-12
RP Cosentyx® 2021	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].
RP Enbrel® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją

Referencja	Opis bibliograficzny
	produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)", 2013, 1-1
RP Humira® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L40.0)”, 2013, 1-9
RP Humira® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-17
RP Hyrimoz® 2021	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 niejawną] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.
RP Ilumetri® 2020	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)”.
RP Remsima® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, 2015, 1-18
RP Skilarence® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 19/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skilarence (fumararan dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, 2019, 1-19
RP Skyrizi® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 90/2019 z dnia 16 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab) we wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
RP Stelara® 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy popospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”, 2012, 1-10
RP Stelara® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-15
RP Taltz® 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Referencja	Opis bibliograficzny
RP Tremfya® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-17
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, Bimekizumab160mg solution for injection in pre-filled syringe and pre-filled pen (Bimzelx®), bimekizumab-bimzelx-abb-final-october-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk) (09.03.2022 r.)
TGA 2022	Bimzelx, Australian prescription medicine decision summary https://www.tga.gov.au/apm-summary/bimzelx (data dostępu: 11.04.2022 r.)