



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 26.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@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

26 października 2022 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 1 lipca 2022 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa.....	12
3.2. Definicja.....	13
3.3. Etiologia i patogenezą	13
3.4. Rozpoznawanie	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania	19
3.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	19
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	23
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	24
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	35
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	38
4. Interwencja – ryzankizumab	40
4.1. Rekomendacje zagraniczne.....	43

5. Komparatory	54
5.1. Opis komparatorów	55
6. Efekty zdrowotne	65
7. Rodzaj i jakość dowodów	66
8. Kierunki analiz – PICOS	68
9. Załączniki	71
9.1. Charakterystyka polskich rekomendacji finansowych	71
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	82
10. Spis tabel	83
11. Bibliografia	84

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
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
BIM	Bimekizumab
BRO	Brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CERT	Certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> - kwas deoksyrybonukleinowy, DNA
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Venerologii
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 pacjentów dermatologicznych
FSD	ang. <i>French Society of Dermatology</i> – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GUS	Guselkumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-Cw*06	gen odpowiedzialny za predyspozycję do zachorowania na łuszczycę u ludzi rasy kaukaskiej
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

Skrót	Rozwinięcie
IFN-γ	interferon gamma
Ig	Immunoglobulina
IKS	Iksekizumab
IL	Interleukina
INF	Infliksymab
kg	kilogram
LMPCh	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
mg	miligram
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
miRNA	ang. <i>microRNA</i> – mikroRNA
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NB-UVB	ang. <i>narrow-band UVB</i> – wąskozakresowe UVB
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NF-κB	kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care</i> <i>NHSE</i> Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - australijska agencja oceny technologii medycznych
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
PLC	Placebo
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RIS	Ryzankizumab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – pod skórnie
SEK	Sekukinumab
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
sPGA	ang. <i>static Physician's Global Assessment</i> – statyczna globalna ocena lekarza

Skrót	Rozwinięcie
Th	limfocyty T pomocnicze
TIL	Tyldrakizumab
TNF	czynnik martwicy nowotworu
Treg	limfocyty T regulatorowe
UST	Ustekinumab
UVA	promieniowanie ultrafioletowe typu A
UVB	promieniowanie ultrafioletowe typu B
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WZJG	Wrzodzące zapalenie jelita grubego
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

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

POPULACJA

Łuszczycza plackowata to przewlekła, nawracająca, niezakaźna choroba skóry mediowana przez układ immunologiczny, o charakterze zapalno-proliferacyjnym oraz o trudnym do przewidzenia przebiegu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Skyrizi® populację docelową stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Aktualnie ryzankizumab (Skyrizi®) jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47 dotyczącego leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym wyłącznie w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. Ponadto czas trwania terapii jest ograniczony administracyjnie do 96 tygodni.

Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest poszerzenie populacji docelowej dla ryzankizumabu o chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii RIS w Programie lekowym.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla ryzankizumabu (RIS).

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

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

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Obecnie w Polsce leczenie biologiczne dla chorych na łuszczycę plackowatą dostępne jest w ramach Programu lekowego B.47. Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego mogą być kwalifikowani do leczenia z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CERT) oraz inhibitora interleukiny 23 (TIL). Pozostałe substancje objęte finansowaniem w ramach Programu, tj. RIS, GUS, UST, SEK i IKS możliwe są do zastosowania wyłącznie u chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. W przypadku inhibitorów TNF-alfa czas leczenia chorych nie jest ograniczony administracyjnie, podczas gdy dla pozostałych leków, tj. wszystkich inhibitorów IL czas ten wynosi maksymalnie 96 tygodni. Skutkiem zapisów Programu lekowego jest znaczące ograniczenie dostępu chorych na łuszczycę do skutecznego leczenia. Warto podkreślić również brak konsekwencji w zakresie wprowadzanych do Programu zmian zapisów. Problem ten dotyczy przede wszystkim wykluczenia możliwości podjęcia przez chorych z umiarkowanym nasileniem choroby leczenia m.in. ryzankizumabem, jak również nieuzasadnione klinicznie przerywanie skutecznej terapii po 96 tygodniach. Jak wskazali eksperci kliniczni, Polska jest jedynym krajem w Europie, w którym leczenie wykazujące skuteczność jest przerywane po ustalonym czasie, a następnie wznowiane dopiero w przypadku wystąpienia nawrotu choroby.

	<p>Brak konsekwencji można zaobserwować również pomiędzy Programami lekowymi dotyczącymi innych chorób o podłożu autoimmunologicznym a Programem B.47. Ograniczenie czasowe zostało zniesione w przypadku NChZJ (od 1 stycznia 2022 r.) oraz w przypadku leczenia chorych z RZS. W porównaniu do chorych cierpiących na choroby reumatologiczne, chorzy z łuszczycą nie mają równego dostępu do leczenia w Polsce.</p> <p>Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych stanowi rozszerzenie populacji, w której ryzankizumab będzie finansowany o chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jak również zniesienie ograniczenia czasowego dla maksymalnego czasu stosowania leku w Programie.</p> <p>Ryzankizumab jako lek z grupy inhibitor interleukiny 23, która stanowi jedną z najważniejszych interleukin w łuszczycowym szlaku zapalnym, cechuje się bardzo wysoką skutecznością i najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Uzyskanie wysokich wskaźników odpowiedzi na leczenie (PASI 90, PASI 100) przekłada się bezpośrednio na uzyskiwanie wyników w skali DLQI świadczących o braku bądź minimalnym wpływie choroby na jakość życia chorych. Tym samym chorzy na łuszczycę mogą prowadzić tryb życia porównywalny z osobami zdrowymi. Mogą funkcjonować bez wyraźnych ograniczeń w środowisku zawodowym oraz wyeliminowany zostaje problem dużego obciążenia psychicznego wynikającego z widocznych, stygmatyzujących, zmian skórnych. Konsekwencją wysokiej skuteczności w zakresie hamowania szlaku zapalnego jest również ograniczenie objawów występujących w przebiegu częstych u chorych na łuszczycę chorób współistniejących również o podłożu zapalnym, takich jak otyłość, zespół metaboliczny, ŁZS czy depresja.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Ryzankizumab (RIS) stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Dawkowanie zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Skyrizi®</i>.</p> <p>RIS jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do IgG1, które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej IL-23 (zaangażowaną w odpowiedź zapalną) bez wiązania się z IL-12 hamując jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Substancjami stosowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, stanowiącymi komparatory dla analizowanej interwencji, finansowanymi w ramach Programu lekowego B.47 są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT); 2) inhibitory IL-17: iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK); 3) inhibitor IL-12/IL-23: ustekinumab (UST); 4) inhibitory IL-23: guselkumab (GUS), tyldrakizumab (TIL). <p>Dawkowanie leków zgodne z <i>Charakterystykami Produktów Leczniczych</i> dla poszczególnych substancji.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); • odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); • aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

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

Celem APD dla produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab), 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 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] 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 (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ryzankizumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Skyrizi®* [ChPL Skyrizi®], stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do leczenia ogólnego.

Aktualnie ryzankizumab (Skyrizi®) jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47 dotyczącego leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym wyłącznie w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. Ponadto czas trwania terapii jest ograniczony administracyjnie do 96 tygodni.

Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest poszerzenie populacji docelowej dla ryzankizumabu o chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii RIS w Programie lekowym.

Biorąc pod uwagę powyższe wnioskowane zmiany nie przewidują wprowadzania ograniczenia czasowego trwania terapii dla populacji o nasileniu umiarkowanym, oraz zniesienie takiego ograniczenia dla chorych o nasileniu ciężkim obecnie leczonych w programie oraz chorych nowowłączanych.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Szczegółowe dane oraz obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostaną przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia. Wstępne oszacowanie przedstawiono w rozdziale 0.

3.2. Definicja

Łuszczycyca (ICD-10¹: L.40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu, charakteryzującą się hiperproliferacją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile [Zeng 2017, Tokuyama 2020]. 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. Łuszczycyca nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie [Wielowieyska – Szybińska 2012, Rendon 2019]. Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych zawiera się w przedziale od 0,51% do 11,43% populacji i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby [Zeng 2017].

Najwięcej zachorowań na łuszczycę obserwuje się u osób rasy białej (w szczególności u mieszkańców Europy północnej). Z kolei najmniej przypadków odnotowuje się wśród Azjatów oraz Inuitów. Łuszczycyca występuje z taką samą częstością u obu płci, choroba może się manifestować w każdym wieku, choć częściej obserwowana jest u osób dorosłych [Wielowieyska – Szybińska 2012, Parisi 2020].

3.3. Etiologia i patogeneza

Pierwotnie łuszczycyca uznawana była za chorobę wynikającą z hiperprolifracji i nieprawidłowego różnicowania keratynocytów, natomiast zgodnie z aktualną wiedzą łuszczycyca jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowym podłożu. Za powstanie zmian łuszczycowych odpowiadają liczne czynniki genetyczne, epigentyczne i środowiskowe.

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

Czynniki genetyczne są uznawane za szczególnie istotne w patogenezie łuszczycy. [Zeng 2017, Kamiya 2019].

Zidentyfikowano gen odpowiedzialny za predyspozycję do zachorowania na łuszczycę u ludzi rasy kaukaskiej – HLA-Cw*06, zlokalizowany na chromosomie szóstym, w obrębie kompleksu MHC². Badania genetyczne wykazały istnienie trzech genetycznych ścieżek podatności na łuszczycę, związanych z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów Th³17, Th2 oraz czynnikiem NF-κB⁴. Geny obecne we wspomnianych ścieżkach zaangażowane są w procesy zapalne, proliferację naskórka oraz funkcjonowanie bariery naskórkowej [Szczerkowska – Dobosz 2011, Ogawa 2020]. Poza czynnikami genetycznymi istotną rolę w rozwoju łuszczycy odgrywają czynniki epigenetyczne. Rolą czynników epigenetycznych jest umożliwienie odmiennej ekspresji genów w różnych typach komórek bez zmiany pierwotnej sekwencji DNA. Do czynników epigenetycznych zalicza się modyfikacje białek histonowych, hipermetylację DNA, ekspresję miRNA. Decydującą rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa aktywowanie osi IL⁵-12/Th1/IFN-γ⁶ oraz Th17/IL-23. Istnieją przypuszczenia, że IL-12 oddziałując na naiwne limfocyty T indukuje odpowiedź Th1, natomiast IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną, pobudza dojrzewanie i aktywność Th17 a także zapewnia utrzymanie odpowiednio dużej puli komórek pamięci. W przebiegu łuszczycy obserwuje się również nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów Treg⁷, których rolą jest niszczenie limfocytów autoreaktywnych. Dodatkowo wiadomo, że keratynocyty łuszczycowe są w większym niż prawidłowe komórki stopniu odporne na apoptozę, przez co są rozpoznawane przez układ odpornościowy jako antygenowo obce i dodatkowo nasilają reakcję autoimmunologiczną. Istnieją też dowody potwierdzające udział superantygenów bądź urazów mechanicznych naskórka w patogenezie łuszczycy. Na skutek urazu lub ekspozycji na superantygen następuje poliklonalna aktywacja limfocytów T, które następnie rozpoznają autoantygeny naskórkowe, prowadząc do reakcji autoimmunologicznej [Owczarczyk – Saczonek 2014, Roszkiewicz 2020].

Czynniki środowiskowe mogące wpływać na indukcję łuszczycy obejmują:

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

³ Th– limfocyty T pomocnicze

⁴ NF-κB – kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny

⁵ IL – interleukina

⁶ IFN-γ – interferon gamma

⁷ Treg – limfocyty T regulatorowe

- infekcje – ze względu na zdolność wywoływania silnej odpowiedzi immunologicznej, istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy mają infekcje bakteryjne i wirusowe. Przyjmuje się, że białka niektórych bakterii i wirusów działają jak „superantygen” aktywujący dużą ilość limfocytów T lub stymulujący reakcję autoimmunologiczną. Największe znaczenie w promowaniu rozwoju łuszczycy przypisuje się infekcjom bakteriami *Staphylococcus*, *Streptococcus*, wirusowi HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – wirus niedoboru odporności) oraz niektórym patogenom grzybiczym [Owczarczyk – Saczonek 2014, Kamiya 2019];
- leki – łuszczycyca może rozwinąć się w odpowiedzi na stosowanie wielu leków, między innymi litu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antydepresyjnych, leków przeciwwirusowych, leków przeciwmalarycznych, beta-blokerów oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. Dodatkowo zbyt szybkie odstawienie ogólnie działających lub miejscowo stosowanych kortykosteroidów o silnym działaniu, może spowodować zaostrzenie objawów łuszczycowych. [Lee 2018, Roszkiewicz 2020];
- styl życia – do czynników zwiększających ryzyko rozwoju łuszczycy zalicza się przede wszystkim otyłość, palenie papierosów oraz spożywanie alkoholu [Lee 2018, Roszkiewicz 2020];
- czynniki psychiczne – osoby chore na łuszczycę przeżywają trudności emocjonalne związane z przebiegiem choroby. W wielu przypadkach izolują się od społeczeństwa, co przekłada się na wysoki odsetek zachorowań na depresję (w zależności od źródła od 10 do 62% chorych). Zły stan psychiczny przekłada się z kolei na zaostrzenie objawów łuszczycy. Stan psychiczny chorego odgrywa kluczową rolę w rozwoju i przebiegu łuszczycy, wpływając na układ immunologiczny oraz prowokując aktywację limfocytów T. Z tego powodu coraz większą rolę w leczeniu chorych na łuszczycę przypisuje się odpowiedniej opiece psychologicznej [Zeng 2017, Kamiya 2019, Jankowiak 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Najczęstszym klinicznym typem łuszczycy jest przewlekła łuszczycyca plackowata (80-90% chorych) [Kim 2017].

Diagnoza chorych opiera się głównie na klinicznej obserwacji stopnia zaawansowania zmian łuszczycowych oraz odsetka zajętej powierzchni skóry. Niezwykle ważne podczas diagnozowania łuszczycy jest uwzględnienie jakości życia chorego, gdyż jego poprawa wydaje się głównym celem leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe kryteria rozpoznania, osoby

dotknięte tym schorzeniem dzieli się na grupę osób z łuszczycą łagodną lub umiarkowaną do ciężkiej [Rendon 2019].

W większości przypadków łuszczycę diagnozowana jest na podstawie oceny wyglądu zmian skórnych oraz ich umiejscowienia na ciele chorego (typowa dla tej choroby lokalizacja obejmuje łokcie, kolana, okolice krzyżowe, owłosioną skórę głowy, paznokcie). Jeżeli brak jest pewności co do trafności postawionej diagnozy, zaleca się wykonanie badania dermatoskopem oraz analizę histologiczną wycinka pobranego ze zmienionego chorobowo obszaru skóry [PTD 2018 II, Kim 2017].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy obejmują:

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

Wyróżnia się kilka typów łuszczycy:

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

stawów, na dłoniach oraz podeszwach stóp mogą pojawiać się bolesne pęknięcia skóry. Około 80% przypadków łuszczycy plackowatej stanowi choroba o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, 20% to natężenie umiarkowane do ciężkiego, obejmujące więcej niż 5% powierzchni skóry, bądź umiejscowione w kluczowych z punktu widzenia chorego lokalizacjach ciała (dłonie, stopy, twarz, okolice narządów płciowych);

2. łuszczycyca odwrócona – charakteryzuje się występowaniem zmian w postaci czerwonych, błyszczących plam zlokalizowanych w fałdach skóry bądź naturalnych zgięciach, takich jak doły łokciowe i kolanowe, pachwiny, okolice genitaliów, skóra pod piersiami;
3. łuszczycyca erythrodermiczna – może rozwinąć się w następstwie łuszczycy plackowatej, bywa również reakcją na nagłe odstawienie leków przeciwłuszczycowych. Zmiany w łuszczycy erythrodermicznej mogą pokrywać znaczącą część powierzchni ciała, zmianom towarzyszy świąd i obrzęk. Zaburzenie funkcji termoregulacyjnej skóry może prowadzić do dreszczy i hipotermii oraz odwodnienia;
4. łuszczycyca krostkowa – charakteryzuje się obecnością licznych jałowych krost, wyróżnia się formę uogólnioną i ograniczoną. Formie uogólnionej (von Zumbuscha) towarzyszy wysoka gorączka i zły stan ogólny chorego. Nieleczona może stanowić zagrożenie życia;
5. łuszczycyca kropelkowata – cechuje ją obecność niewielkich, różowawych grudek zlokalizowanych zazwyczaj na skórze tułowia. Łuszczycyca kropelkowata może występować jako następstwo infekcji paciorkowcami hemolizującymi, może być również zapowiedzią łuszczycy plackowatej;
6. łuszczycyca paznokci – może współwystępować ze wszystkimi innymi typami łuszczycy. Charakteryzuje się zmianami w strukturze paznokci, takimi jak paznokcie naparstkowate (zagłębienia w powierzchni paznokcia), objaw kropli oliwy (podpaznokciowe grudki widoczne jako żółte plamy) lub onycholiza (oddzielanie się brzegu paznokcia od macierzy) [*Menter 2008, Kim 2017*].

Schorzeniem często współwystępującym z łuszczycą jest łuszczycowe zapalenie stawów. Występuje ono u około 25% chorych na łuszczycę. Zazwyczaj ŁZS⁸ jest wtórne do zmian

⁸ ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

występujących na skórze, zdarzają się jednak przypadki ŁZS nie poprzedzone manifestacją objawów skórnych łuszczycy [Wielowieyska – Szybińska 2012, Ogdie 2020, Kim 2017].

Przez wiele lat łuszczycę klasyfikowano jako chorobę dermatologiczną, ograniczoną jedynie do skóry. Jednakże, wraz ze wzrostem dostępności nowych danych stwierdzono szereg schorzeń, które towarzyszą łuszczycy – dowody te przemawiają za traktowaniem łuszczycy jako choroby układowej. Towarzyszący łuszczycy ogólnoustrojowy stan zapalny negatywnie wpływa na inne narządy i tkanki. U około 35% chorych rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) [MP 2018, Chabros 2020, Michalska 2020].

W trakcie przebiegu choroby zapalnej, którą jest łuszczycyca plackowata często dochodzi do współistnienia innych chorób o etiologii zapalnej, w tym jest, to m. in.: zespół metaboliczny, miażdżycę naczyń, cukrzyca typu 2, otyłość, choroby sercowo-naczyniowe, niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz nadciśnienie [MP 2018, Yamazaki 2021]:

- **choroby autoimmunologiczne** – najczęściej ŁZS, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby tkanki łącznej, stwardnienie rozsiane, autoimmunologiczne choroby tarczycy, celiakię, nieswoiste zapalenia jelit: choroba Crohne'a oraz WZJG. Częstość występowania u chorych na łuszczycę jest wyższa o 3,8-7,5 raza niż w przypadku populacji ogólnej;
- **choroby sercowo-naczyniowe** – u chorych na łuszczycę obserwuje się częstsze występowanie cukrzycy, otyłości czy nadciśnienia tętniczego, co zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych;
- **zespół metaboliczny** – połączenie otyłości, zaburzonej regulacji glukozy, hiperglicydemia, obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości oraz nadciśnienie tętnicze. Badania wskazują, że występowanie zespołu metabolicznego u hospitalizowanych osób z łuszczycą jest znacznie częstsze niż osób nie cierpiących na łuszczycę. Wśród genów, stanowiących czynniki ryzyka wspólne dla łuszczycy i chorób metabolicznych, wymienić można geny dla cytokin i ich receptorów, jak również innych markerów metabolicznych;
- **zaburzenia psychiczne** – łuszczycyca związana jest z brakiem pewności siebie, u chorych częściej występują zaburzenia nastroju, w tym depresja, na którą zachorowalność jest wyższa nawet o 60% niż w populacji ogólnej;
- **choroby nowotworowe** – najbardziej specyficznymi lokalizacjami powstawania procesów nowotworowych u chorych są: jelito grube, jelito grube wraz z odbytem, nerki, krtań, wątroba. Ponadto łuszczycyca koreluje z występowaniem chłoniaków zarówno

nieziarniczych, jak i chłoniaka Hodgkina (u chorych na łuszczycę obserwuje się 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia chłoniaka). Chorzy z łuszczycą wykazują również generalnie większe ryzyko zgonu z powodu jakiegokolwiek nowotworu [*Menter 2008, Reich 2012, Owczarczyk-Saczonek 2014, Trafford 2019*].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Łuszczycza jest chorobą przewlekłą i nawracającą. Nie stanowi ona bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, jednak ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego, może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych [*Bhosole 2006, Jankowiak 2020*].

Badania wskazują na fakt współistnienia innych schorzeń, które nieleczone mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Do chorób układowych mogących występować w powiązaniu z łuszczycą należą m.in. cukrzyca, nadciśnienie, wrzodziejące zapalenie jelit czy choroba Leśniewskiego – Crohna. Istnieją również doniesienia o współistnieniu łuszczycy i zespołu metabolicznego (zespół schorzeń obejmujący otyłość brzuszną, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzycę typu 2). U około 1/3 osób chorych równoległe do łuszczycy pojawia się łuszczycowe zapalenie stawów [*Wielowieyska – Szybińska 2012, Rendon 2019*]. Ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia chorób współistniejących z łuszczycą aktualnie obowiązujące zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego mówią, że łuszczycza powinna być traktowana jak ogólnoustrojowy proces zapalny, natomiast do obowiązków dermatologa należy nie tylko leczenie zmian skórnych, ale troska o odpowiednią diagnostykę i monitorowanie chorób współistniejących ze stanem podstawowym chorego. Dodatkowym faktem przemawiającym za koniecznością kontroli w kierunku schorzeń towarzyszących łuszczycy są dowody mówiące o obniżonej skuteczności leczenia biologicznego w przypadku niekontrolowanych chorób metabolicznych [*PTD 2018 II*].

3.5.3. Monitorowanie postępu choroby

Nie istnieją wskaźniki umożliwiające bezpośredni pomiar stopnia nasilenia łuszczycy, lub pozwalające ocenić odpowiedź chorego na zastosowaną terapię. Ocena odbywa się za pomocą skal pomiarowych stosowanych przez lekarzy (ocena stanu skóry chorego) oraz chorych (subiektywne odczucia związane z chorobą). Skal oceniających stopień nasilenia łuszczycy istnieje kilkadziesiąt, jednak najczęściej stosowanymi są PASI, BSA, DLQI [*Bożek 2016, Rendon 2019*].

Skala PASI określa nasilenie rumienia, grubość zmian skórnych oraz ich rozległość w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 4 – zmiany bardzo mocno nasilone. Obecność zmian łuszczycowych oraz ich rozległość oceniana jest w 4 lokalizacjach – na głowie, tułowi, kończynach górnych oraz kończynach dolnych, w zakresie od 0 (zajęte mniej niż 10% ocenianej powierzchni ciała) do 6 (zajęte powyżej 90% ocenianej powierzchni). Maksymalna wartość w skali PASI wynosi 72 punkty, im wyższy wynik, tym większe jest nasilenie zmian łuszczycowych. PASI jest uważana za skalę wiarygodną, odtwarzalną i powtarzalną. Do jej ograniczeń należy jednakowe traktowanie wszystkich partii ciała objętych zmianami łuszczycowymi (bez podziału na mniej lub bardziej istotne z punktu widzenia chorego), brak uwzględnienia wpływu choroby na jakość życia, a także nieliniowość. Pomimo tych ograniczeń PASI pozostaje złotym standardem oceny nasilenia łuszczycy. W badaniach klinicznych stosowane są pochodne skali PASI, takie jak PASI 75 lub PASI 90, oznaczające redukcję zmian łuszczycowych po zastosowanej terapii odpowiednio o 75% lub 90% [Bożek 2016, Jankowiak 2020].

Skala BSA oceniająca powierzchnię ciała zajęłą przez zmiany łuszczycowe wykorzystuje regułę dziewiątek (podział ciała na 11 stref, z których każda odpowiada 9% powierzchni ciała, 1% przypada na krocze) lub założenie, że zajęty obszar szacowany jest względem wielkości dłoni chorego, odpowiadającej 1% powierzchni ciała. BSA to skala o dobrej powtarzalności lecz niskiej odtwarzalności. BSA nie powinna być stosowana jako jedyna skala do oceny nasilenia łuszczycy ze względu na fakt, że nie uwzględnia ona morfologii zmian [Bożek 2016].

Wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych DLQI jest najpowszechniej stosowaną skalą służącą do oceny jakości życia osób chorych na choroby dermatologiczne, w tym na łuszczycę. Kwestionariusz składa się z 10 pytań oceniających wpływ choroby na różne sfery życia chorego, punktowanych w skali od 0 (najmniejszy wpływ) do 3 (bardzo duży wpływ). Końcowy wynik DLQI to suma wszystkich punktów. Wynik powyżej 21 punktów oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia chorego [Bożek 2016, Jankowiak 2020].

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

Ze względu na często występujące choroby towarzyszące łuszczycy zaleca się, by każdy chory (zwłaszcza osoby z łuszczycą o nasileniu ciężkim) był raz do roku monitorowany pod kątem potencjalnie rozwijającego się łuszczycowego zapalenia stawów, a także w kierunku

zaburzeń takich jak insulinooporność, dyslipidemia aterogenna, nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu sercowo – naczyniowego [PTD 2018 II].

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.

Jak wskazano w przeglądzie systematycznym z 2020 roku, częstość występowania łuszczycy była najwyższa w krajach wysokorozwiniętych, takich jak obszary Australazji, Europy Zachodniej, Europy Środkowej oraz Ameryki Północnej. Najliczniejsze populacje dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą raportowano w Stanach Zjednoczonych, Indiach i Chinach, a następnie kolejno w Niemczech, Brazylii, Francji i Wielkiej Brytanii. Wykazano, iż zarówno zachorowalność, jak i rozpowszechnienie łuszczycy były związane z wiekiem – choroba częściej występowała u dorosłych [Parisi 2020].

Ogółem choroba ta dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. W populacji polskiej częstość występowania łuszczycy szacuje się na ok. 3% [MP 2022].

U około 1/3 chorych łuszczycą ma przebieg umiarkowany do ciężkiego. Początek, przebieg oraz obraz kliniczny łuszczycy jest zróżnicowany. Dodatkowo często obserwuje się korelację obrazu klinicznego względem czynników genetycznych, immunologicznych, wiekiem, płcią oraz uwarunkowaniami środowiskowymi. Istotny problem u chorych na łuszczycę skóry stanowi ŁZS, występujące u 5-40% (niektóre źródła wskazują 10-30%) chorych, a u kolejnych 15-30% pozostaje nierozpoznane [Kaszuba 2016, Chabros 2020].

Analiza częstości występowania łuszczycy w poszczególnych województwach Polski w latach 2008–2015 według płci, grupy wiekowej, miejsca zamieszkania (miasto – wieś) oraz postaci klinicznej choroby wykazała, iż ze świadczeń dermatologicznych skorzystało łącznie 1 147 279 chorych z łuszczycą. Choroba występowała głównie u osób w przedziale wiekowym 41–60 lat, z niewielką przewagą kobiet mieszkających w miastach. W okresie objętym badaniem stwierdzono również wyraźny wzrost liczby chorych z łuszczycą leczonych w warunkach

szpitalnych. Najwyższą liczbę chorych zarejestrowano w województwach kujawsko-pomorskim (4,15%) i pomorskim (4,05%). Natomiast najniższy odsetek odnotowano w województwie dolnośląskim (1,41%). Na podstawie dostępnych danych, częstość występowania łuszczycy w Polsce w okresie 2008–2015 oszacowano jako ok. 3% [Borzęcki 2018].

Według danych MZ z 2019 roku, rejestrowana w Polsce zapadalność na łuszczycę w populacji ogólnej wyniosła 0,13% (28,2 tys. przypadków). Raportowany współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności [MPZ 2020].

W 2020 roku w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej leczonych było 1 356 chorych [MPZ 2020]. Natomiast zgodnie z danymi zawartymi w Sprawozdaniu NFZ za rok 2021, liczba chorych na łuszczycę plackowatą leczonych w Programie lekowym wyniosła 2 156 osób [Sprawozdanie NFZ za 2021 r.]

Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Łuszczycyca, zwłaszcza w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorego. Ze względu na duże i nieestetyczne zmiany skórne, chorzy mają problemy z akceptacją swojego ciała, zaniżoną samoocenę i obniżone poczucie własnej wartości. Nierzadko z powodu niewiedzy społeczeństwa o niezakaźności choroby, łuszczycyca staje się przyczyną stygmatyzacji chorych. Częstą konsekwencją napiętnowania i ciągłej oceny ze strony osób postronnych jest wycofanie się z życia społecznego lub zamaskowywanie miejsc zmienionych chorobowo za pomocą ubrań. Zachowania te wpływają na pogorszenie jakości życia oraz zwiększają stres odczuwany przez chorego, a w efekcie mogą przyczynić się do zaostrzenia objawów chorobowych. Konieczne wydają się zwiększenie świadomości społecznej na temat łuszczycy oraz objęcie opieką psychologiczną osób borykających się z tą chorobą [Bhosole 2006, Jankowiak 2020].

Łuszczycyca ma także duży wpływ na życie społeczne i zawodowe chorych. Znaczna część osób zmagających się z łuszczycą zajmującą duży obszar skóry, bądź usytuowaną na dłoniach, skórze głowy lub twarzy odczuwa lęk przed uczestniczeniem w życiu publicznym. Chorzy unikają miejsc, w których odsłania się ciało, takich jak plaża czy basen. Czują się niekomfortowo w sytuacjach wymagających interakcji z drugim człowiekiem, mają problem z zawieraniem nowych znajomości. Izolacja społeczna przyczynia się do powstawania stanów depresyjnych i narastania stresu. Kolejnym, szczególnie istotnym czynnikiem pogarszającym

jakość życia chorego jest ból i świąd obszarów skóry dotkniętych łuszczycą. Upośledza to codzienne funkcjonowanie, dlatego też łagodzenie powyższych objawów uznaje się za główny cel leczenia łuszczycy [Kanikowska 2008, Sander Vucemilovic 2020].

Badania wykazują, że kobiety silniej odczuwają pogorszenie jakości życia wywołane zmianami skórnymi, zwłaszcza jeśli znajdują się one na częściach ciała nieosłoniętych ubraniami. Ponad połowa chorych na łuszczycę deklaruje, że choroba wpływa na ich życie seksualne [Miękoś- Zydek 2006].

Choroby dermatologiczne, w tym łuszczycy, mają negatywny wpływ na jakość życia nie tylko osoby chorej, ale i jej najbliższego otoczenia. Wykazano, że współczynnik FDLQI⁹ oceniający jakość życia osób należących do rodziny chorych ze schorzeniami dermatologicznymi różni się znacząco od wyników osób nie mających wśród najbliższych takich chorych. Wartość FDLQI zależna jest od DLQI i wzrasta (świadcząc o niższej jakości życia) wraz z pogarszającym się stanem chorego. Zarówno wśród chorych na łuszczycę, jak i osób z ich najbliższego otoczenia obserwuje się podwyższony, w stosunku do populacji ogólnej, poziom lęku i częstotliwość występowania stanów depresyjnych. Szczególnie mocne nasilenie stanów lękowych i pogorszenie jakości życia obserwowano w rodzinach zmagających się z łuszczycą skóry głowy lub okolic narządów płciowych. Aktualnie panuje przekonanie, że łuszczycy powinna być traktowana jako schorzenie wpływające negatywnie na jakość życia nie tylko osoby chorej, lecz także jej najbliższych. Z tego powodu zaleca się holistyczne podejście do chorego, obejmujące również opiekę psychologiczną zarówno nad chorym, jak również nad jego rodziną [Martínez – García 2014].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich sposób finansowania w Polsce. Dodatkowo poszukiwano także rekomendacji¹⁰ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które dotyczyły finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą.

⁹ FDLQI, ang. *Family Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik oceniający jakość życia osób będących rodziną chorych dermatologicznych

¹⁰ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

3.7.1. Wytyczne kliniczne

Zgodnie z zapisami Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce, 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, w niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu stosowania standardowych terapii.

Z kolei ze względu na cel niniejszego 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. Zdecydowano również o przedstawieniu wyłącznie najnowszych wytycznych klinicznych.

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 ¹¹	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

¹¹ BAD (Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów), AAD-NPF (Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy), FSD (Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne)

Wytyczne polskie

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
PTD	2020 [PTD 2020]	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dla łuszczycy

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.

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.

W ramach leczenia biologicznego wytyczne wyróżniają następujące grupy leków:

- 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).

¹²Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

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 tyldrakizumabu 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, tyldrakizumabu, 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.

Warto podkreślić, że przedstawione wytyczne nie definiują maksymalnego czasu leczenia dla poszczególnych leków biologicznych.

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 pegol • guselkumab • iksekizumab • ryzankizumab • sekukinumab • tyldrakizumab • 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 tyldrakizumab, jeśli nie oczekuje się skuteczności leczenia konwencjonalnego [rekomendacja słaba].</p>	<p>Adalimumab, etanercept, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab, ryzankizumab, guselkumab, certolizumab pegol i tyldrakizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.47 w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej</p>
BAD 2020	<p>Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na <u>łuszczycę</u>, u których leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, 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> <p>Poziom odpłatności ADA,ETA, INF IKS, SEK, UST, GUS, CERT, TIL, RIS: bezpłatny.</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 inhibitorów TNF-alfa 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 inhibitorów TNF-alfa 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 MTX [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 MTX [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 MTX [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 ciągle 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 [rekomendacja w skali GRADE: C]. W przypadku utraty skuteczności leczenia podtrzymującego przy stosowaniu standardowej dawki należy rozpocząć stosowanie dawki INF (5 mg/kg) co 6 tygodni (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: B]; Acytretyna [rekomendacja w skali GRADE: C].</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia INF [rekomendacja w skali GRADE: C].</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania INF przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (3–5 okresów półtrwania tj. 4-7 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie [rekomendacja w skali GRADE: C].</p> <p>Adalimumab: Podawanie s.c., dawka początkowa wynosi 80 mg podawana w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>W przypadku uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16: możliwość przejściowego zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień [rekomendacja 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 [rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów].</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: C]; NB-UVB [rekomendacja w skali GRADE: B].</p> <p><u>Operacja chirurgiczna:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ADA [rekomendacja 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 [rekomendacja 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) [rekomendacja w skali GRADE: A].</p> <p>Możliwość stosowania terapii przerywanej [rekomendacja w skali GRADE: C].</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: A]; NB-UVB wraz z acytretyną [rekomendacja w skali GRADE: B].</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ETA [rekomendacja 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 [rekomendacja 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 przebytymi 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

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹³ 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 opisujących rekomendacje dotyczące leków stosowanych w leczeniu łuszczycy. Spośród nich 1, wydana w 2019 roku, dotyczyła 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 rekomenduje objęcie refundacją rozważanego produktu leczniczego pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Pozostałe dokumenty wskazani poniżej, natomiast szczegółowa charakterystyka wszystkich dokumentów została przedstawiona w załączniku (rozdział 9.1):

- w rekomendacji z 2021 r. oceniono lek 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 zaczerpnięcia.
- 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. Zaznaczył, iż warunkiem tej decyzji jest konieczność ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków podatnika.
- w rekomendacji z 2020 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uznał za właściwe objęcie refundacją produktu leczniczego Ilumetri® (tylindakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go

¹³ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

bezpłatnie. Jednocześnie warunkiem jest obniżenie kosztów leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla płatnika publicznego.

- w rekomendacji z 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomenduje objęciem refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Jednocześnie negatywną decyzję uzasadnia brakiem możliwości jednoznacznej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w stosunku 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 rekomenduje zmodyfikowanie 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 zaleca objęcie refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Warunkiem rekomendacji jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka umożliwiającego 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. Negatywna decyzja została uzasadniona utrudnionym wnioskowaniem o słuszności finansowania z uwagi na istnienie znacznych ograniczeń oraz brakiem jednolitego podejścia w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie;
- w rekomendacji z 2017 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumabu). Za warunek rekomendacji uznano 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), z powodu braku wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem;
- w rekomendacji z 2015 roku Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją Remsima® (infliksymab). Uznano, iż proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie

opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu;

- Prezes AOTMiT w dokumencie z 2015 roku nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0. Jednakże uznano rekomendację produktu leczniczego Stelara® dla chorych z ciężką postacią łuszczycy 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. Zalecenie dotyczyło 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 rekomenduje refundację 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 zaleca 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 uznaje za zasadne zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Celem leczenia łuszczycy plackowatej jest zmniejszenie zmian skórnych (oceniane np. na podstawie wskaźnika PASI (PASI 90 lub PASI 100 co odpowiada odpowiednio 90% poprawie wskaźnika lub całkowitemu wyeliminowaniu zmian skórnych) [*Gladman 2017*]. Leczeniem z wyboru w przypadku chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego są m.in. inhibitory TNF-alfa oraz inhibitory interleukin [*EMA EPAR 2021, Wright 2020*].

Obecnie w Polsce leczenie biologiczne dla chorych na łuszczycę plackowatą dostępne jest w ramach Programu lekowego B.47. W programie tym zawarto substancje o zróżnicowanych mechanizmach działania:

- inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol) oraz
- inhibitory interleukin: ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, tyldrakizumab.

Pomimo tak szerokiego zakresu dostępnych opcji terapeutycznych u wielu chorych nadal nie udaje się osiągnąć całkowitej eliminacji łuszczycowych zmian skórnych będącej najważniejszym celem terapeutycznym. Dlatego też, nadal istnieje zapotrzebowanie na nowe, innowacyjne opcje terapeutyczne, które będą bardziej efektywne i bezpieczne w czasie długotrwałego stosowania [*Feldman 2016*]. Dodatkowo wysoka skuteczność leczenia łuszczycy związana jest również z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi [*Korman 2015, Schmitt 2015, Feldman 2016, Alinia 2017*].

Większość z dostępnych opcji terapeutycznych wpływa na stosunkowo niewielką poprawę stanu zdrowia. Według badań zastosowanie inhibitorów TNF-alfa oraz IL u chorych łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego umożliwia uzyskanie PASI 75. Znacznie mniej chorych osiąga odpowiedź PASI 90 lub PASI 100 [*EMA EPAR 2021a*]. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie poniżej PASI 90 często związane jest z koniecznością wdrożenia dodatkowego leczenia np. terapii miejscowej, która również w wielu przypadkach okazuje się być nieskuteczna (szczególnie w leczeniu cięższych postaci choroby) równocześnie może wiązać się z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Podobnie skuteczność fototerapii jako leczenia łuszczycy rzadko utrzymuje się w dłuższym okresie. Dodatkowo, szczególnie w przypadku PUVA, chorzy narażeni są na fototoksyczność, fotostarzenie i zwiększone ryzyko występowania raka skóry [*EMA EPAR 2017*].

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

Istotnym ograniczeniem dostępności terapii, zwłaszcza w kontekście przewlekłego charakteru łuszczycy, jest ograniczenie czasowe leczenia do 96 tygodni (dla inhibitorów interleukin) zawarte w *Programie lekowym*. Jak wskazano przez ekspertów Polska jest jedynym krajem w Europie, w którym leczenie wykazujące skuteczność jest przerywane po ustalonym czasie, a następnie wznawiane dopiero w przypadku wystąpienia nawrotu choroby. Takie podejście skutkuje wyższymi kosztami leczenia (w wielu przypadkach w związku z niższą skutecznością leczenie ulega zmianie na terapię droższą) [Medexpress 2020]. Ograniczenie czasowe zostało wprowadzone, jednakże wyłącznie w przypadku leków najstarszej generacji (inhibitorów TNF-alfa), które wykazują niższą skuteczność leczenia [Medexpress 2022].

Problem ograniczenia czasowego jest bardzo istotny również ze względu na fakt, iż zostało ono zniesione w przypadku innych Programów lekowych dotyczących leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak NChZJ (od 1 stycznia 2022 r.) oraz w przypadku leczenia chorych z RZS [POZ 2022, PZ 2021]. W porównaniu do chorych cierpiących na choroby reumatologiczne, chorzy z łuszczycą nie mają równego dostępu do leczenia w Polsce [PZ 2021].

Dodatkowo w przypadku umiarkowanego nasilenia choroby (PASI >10, DLQI >10 i BSA >10) chorzy mogą skorzystać jedynie z ADA, ETA, INF, CERT oraz TIL, a nie ze wszystkich substancji dostępnych w *Programie lekowym*, co wpływa na znaczne ograniczenie opcji leczenia dla tej grupy chorych [Program lekowy].

Jak wskazali eksperci kliniczni, ze względu na mechanizmy zapalne biorące udział w patogenezie łuszczycy, niezwykle istotny jest dostęp do leczenia hamującego szlaki zapalne na początkowych etapach (inhibitory IL-23 i IL-17.) a na obserwowaną odpowiedź na leczenie wpływają również stosowane wcześniej [Medexpress 2022].

Jak przedstawiono powyżej, pomimo dostępności szeregu substancji w ramach praktyki klinicznej w Polsce, chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym mogą skorzystać jedynie

z ich części. Dodatkowo, oprócz zawężonego wyboru opcji terapeutycznych ograniczony jest również czas ich stosowania, co stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną, na którą odpowiedź stanowi rozszerzenie wachlarza opcji terapeutycznych dostępnych dla chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym o możliwość zastosowania ryzankizumabu, będącego inhibitorem IL-23 (będącej jedną z najważniejszych interleukin w łuszczycowym szlaku zapalnym). Blokując działanie IL-23 ryzankizumab zmniejsza stan zapalny i inne objawy związane z łuszczycą plackowatą i ŁZS [EMA EPAR 2021].

4. Interwencja – ryzankizumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący ryzankizumabu na podstawie *ChPL Skyrizi®* [ChPL Skyrizi®].

Produkt leczniczy Skyrizi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26 kwietnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Produkt leczniczy Skyrizi® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i w ampułko-strzykawce oraz w ampułko-strzykawce w dawce 75 mg¹⁴.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 2.
Charakterystyka produktu leczniczego Skyrizi®

Kod ATC¹⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC18
Działanie leku	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) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną, która bierze udział w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Skyrizi® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

¹⁴ zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem MZ* refundacją objęty jest: Skyrizi, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml; 2 ampułko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka to 150 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź po 16. tyg. leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może pojawić się poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p><u>Pominięcie dawki:</u> W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.</p> <p><u>Szczególne populacje chorych:</u> <i>Chorzy w podeszłym wieku (≥65. r.ż.)</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawki. Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania leku u osób ≥65. r.ż. <i>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</i> Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego Skyrizi®. Nie wydaje się, aby te warunki miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie ma konieczności dostosowania dawki. <i>Dzieci i młodzież</i> Dotychczas bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Skyrizi® u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat nie zostały ustalone. Dane na ten temat nie są dostępne. U dzieci w wieku poniżej 6. r.ż. stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej nie jest właściwe. <i>Chorzy z nadwagą</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p> <p><u>Przedawkowanie produktu leczniczego Skyrizi®</u> W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.</p> <p><u>Sposób podania:</u> Produkt leczniczy Skyrizi® podawany jest w postaci podskórnych wstrzykiwań. Wstrzyknięcia każdej dawki muszą być w udo lub brzuch i nie powinny być wykonywane w okolicach, w których skóra jest, bolesna, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała lub dotknięta łuszczycą. Podanie produktu leczniczego w górną, zewnętrzną okolice ramienia może być wykonane jedynie przez personel medyczny lub opiekuna chorego. Chorzy mogą samodzielnie wykonywać zastrzyki po przebytych odpowiednim szkoleniu. Należy poinformować chorego, iż w celu podania całej dawki leku (150 mg) konieczne jest wykonanie 2 zastrzyków (w różnych częściach ciała).</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I 40.0)”</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Skyrizi® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie i rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania do stosowania:</u> Produktu leczniczego Skyrizi® nie należy stosować w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwości na którąkolwiek z substancji aktywnych lub pomocniczych produktu leczniczego;

- istotnych klinicznie czynnych zakażeń (np. czynna gruźlica).

Identyfikowalność:

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy zanotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia:

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającym zakażeniem w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia, ryzankizumab należy stosować ostrożnie. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u chorych z jakimkolwiek klinicznie istotnym czynnym zakażeniem, do czasu ustąpienia zakażenia lub podjęcia odpowiedniego leczenia.

Chorzy leczeni ryzankizumabem powinni zostać poinstruowani, aby zasięgnąć porady lekarza, jeśli wystąpią objawy klinicznie istotnej przewlekłej lub ostrej infekcji. Jeśli u chorego wystąpi takie zakażenie lub nie nastąpi reakcja na standardową terapię zakażenia, należy ściśle monitorować stan chorego i nie należy podawać ryzankizumabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem chorych należy poddać ocenie pod kątem zakażenia gruźlicą. Chorzy otrzymujący ryzankizumab powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem terapii ryzankizumabem należy rozważyć leczenie przeciwigruźlicze u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia.

Szczepienia:

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć zakończenie wszystkich odpowiednich szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Jeśli chory otrzymał żywe szczepienie (wirusowe lub bakteryjne), zaleca się odczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem. Chorzy leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Nadwrażliwość:

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt leczniczy Skyrizi® zawiera 68,0 mg sorbitolu na dawkę 150 mg.

Należy uwzględnić efekt addytywny jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i całkowite spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w diecie.

Produkt leczniczy Skyrizi® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 150 mg, co pozwala na uznanie go za produkt „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji:

Nie oczekuje się, że ryzankizumab jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub eliminację nerkową. Nie oczekuje się interakcji między ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne lub fototerapia

Bezpieczeństwo i skuteczność ryzankizumabu w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią, nie zostały ocenione.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 21. tygodni po jego zakończeniu.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, jednak w celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Zgłaszanie podejrzewanych zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest istotnym aspektem monitorowania stosowanej technologii. Pozwala ono na ciągle 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>Bardzo często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06), które wystąpiły u 13% chorych. Często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje grzybicze (ICD-10: B35.9), ból głowy (ICD-10: R51), świąd (ICD-10: L29), zmęczenie (ICD-10: R53), reakcje w miejscu podania (ICD-10: T80). Niezbyt często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie mieszków włosowych (ICD-10: L73.9).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Skyrizi® jest obecnie finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, przy czym możliwość jego zastosowania jest ograniczona do populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim.</p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® zgodnie z ChPL jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i w ampułko-strzykawce oraz 75 mg w ampułko-strzykawce, natomiast refundowana jest tylko postać roztworu do wstrzykiwań w dawce 75 mg/0,83 ml w dwóch ampułko-strzykawkach.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Skyrizi® oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.* [Obwieszczenie MZ]

4.1. Rekomendacje zagraniczne

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ryzankizumabu wydanych przez:

- 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/>;
- 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/>.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ryzankizumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą.

Dodatkowo na stronie AWMSG zidentyfikowano informację o wykluczeniu RIS z oceny ze względu na fakt rozpatrywania wniosku dla tego leku przez NICE.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Lek	Organizacja ¹⁶	Rok wydania
Ryzankizumab	NICE	2019
	CADTH	2019
	SMC	2019
	G-BA	2019
	PBAC	2019
	PBAC	2021
	HAS	2019
	HAS	2021
	HAS	2022 ¹⁷

Odnalezione rekomendacje są pozytywne lub pozytywne warunkowe i definiują zasady, zgodnie z którymi analizowana technologia powinna być finansowana.

W dokumentach wskazano, że ryzankizumab charakteryzuje się wyższą skutecznością od ustekinumabu oraz adalimumabu (wyniki porównania bezpośredniego) oraz jest bardziej skuteczny od takich leków biologicznych jak etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliksymab oraz sekukinumab (wyniki porównania pośredniego). Wskazano ponadto, że porównywalnie korzystne efekty zdrowotne osiągnano dla ryzankizumabu w porównaniu z

¹⁶ G-BA, niem. *Der Gemeinsame Bundesausschuss* – niemiecka komisja federalna; CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; NICE, ang. *National Institute for Health and CareNHSExcelsence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

¹⁷ rekomendacja HAS z 2022 roku dotyczy ryzankizumabu, jak również pozostałych leków biologicznych objętych finansowaniem ze środków publicznych we Francji

guselkumabem, iksekizumabem i brodalumabem. W zakresie finansowania ryzankizumabu ze środków publicznych w rekomendacjach NICE i CADTH w 2019 roku wskazano, że w przypadku rozważania zastosowania u chorych RIS, GUS, IKS czy SEK, powinno się dokonać wyboru najtańszej opcji terapeutycznej uwzględniając zarówno koszty podania leku, jego dawkowanie oraz cenę za dawkę, jak również umowy podziału ryzyka zawarte z podmiotem odpowiedzialnym.

W pozytywnej rekomendacji wydanej przez SMC w 2019 r. eksperci kliniczni uznali, że dostępność RIS będzie stanowić dla chorych dodatkową opcję leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia systemowego innego niż biologiczne. Dodatkowo RIS w dawce podtrzymującej, podawany co 12 tygodni, może być podawany samodzielnie a przez to być wygodniejszą opcją dla chorych w porównaniu z niektórymi (ale nie wszystkimi) innymi dostępnymi opcjami leczenia.

W 2019 roku pozytywną rekomendację wydana została również przez G-BA. W ogólnej ocenie pozytywny wpływ RIS na oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności i jakości życia związanej ze zdrowiem oraz korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem oceniono jako istotną, wcześniej nieosiągniętą poprawę w zakresie możliwości leczenia – istotna korzyść dla chorego, zakres dodatkowego świadczenia zaklasyfikowano jako znaczny. Istnieją dowody na znaczną dodatkową korzyść z leczenia RIS w porównaniu z UST.

HAS oceniła ryzankizumab w 2019 r. oraz w 2021 r. W 2019 r. wydano rekomendację pozytywną warunkową – Komisja ds. Przejrzystości uznała, że istotna rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Skyrizi® 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce występuje jedynie w leczeniu dorosłych chorych z ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą (kryteria zdefiniowane powyżej). Uznano, iż w pozostałych przypadkach rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Skyrizi® jest niewystarczająca do uzasadnienia objęcia finansowaniem ze środków publicznych. Natomiast w 2021 r. Komitet HAS podtrzymał decyzję co do zasadności refundacji produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim (lub rozległy wpływ psychospołeczny) z niepowodzeniem (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) co najmniej dwóch systemowych terapii niebiologicznych i fototerapii. Podtrzymano również decyzję o niezasadności refundacji w innych przypadkach. Z kolei w 2022 roku dokonano ponownej oceny zasadności finansowania leków biologicznych objętych finansowaniem ze środków publicznych w populacji chorych zdefiniowanej zgodnie z zarejestrowanym

wskazaniem, tj. chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Decyzja o finansowaniu tych leków została podtrzymana, przy czym wskazano na przeznaczenie leków biologicznych do stosowania po konwencjonalnym leczeniu systemowym.

Podobnie PBAC poddał ocenie ryzankizumab w 2019 oraz 2021 roku. W 2019 r. wydano pozytywną warunkową rekomendację dla ryzankizumabu w dawce 75 mg (w 0,83 ml ampułko-strzykawce). Stwierdzono, iż u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą RIS jest skuteczniejszy niż UST pod względem poprawy wskaźników odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 oraz nie jest gorszy pod względem profilu bezpieczeństwa. Równocześnie PBAC wydało pozytywną rekomendację pod warunkiem minimalizacji kosztów, ponieważ nie oczekuje się, iż RIS zapewni znaczną i klinicznie istotną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczności w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, lub nie przewiduje się, że zaspokoi pilną i niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność alternatywnych terapii.

Natomiast w 2021 r. PBAC poddał ocenie ryzankizumab w dawce 150 mg (w 1 ml fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (PFP) i w 1 ml ampułko-strzykawki (PFS)). Podobnie jak w 2019 r. wydano rekomendację pozytywną warunkową.

Rozpatrywano umieszczenie RIS w dawce 150 mg PFP i 150 mg PFS w takich samych warunkach, jak RIS 75 mg/0,83ml PFS obecny na liście PBS. PBAC zaleca objęcie refundacją RIS 150 mg/1 ml PFP i 150 mg/1 ml PFS w takich samych warunkach, jak obecnie refundowany jest RIS 75 mg/0,83 ml PFS. PBAC wskazało również, że należy zminimalizować koszty obu postaci RIS do najniższego kosztu środka biologicznego dostępnego w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej. Zwrócono uwagę, że każdy z obecnie refundowanych bLMPCh może być terapią alternatywną dla RIS. Zalecenie oparto na minimalizacji kosztów ponieważ RIS w dawce 150 mg PFP i PFS nie powinien zapewnić znacznej i klinicznie istotnej poprawy skuteczności lub zmniejszenia toksyczności w porównaniu z RIS w dawce 75 mg PFS, lub nie przewiduje się, że zaspokoi pilną i niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność alternatywnej terapii.

Ponadto zwrócono uwagę na fakt, iż różne techniki wstrzykiwania stwarzają ryzyko nieprawidłowego wstrzyknięcia dawki, jeśli chorym podaje się inną postać niż ta, do której podawania zostali przeszkoleni.

Charakterystykę rekomendacji zagranicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ryzankizumab	NICE 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą, po spełnieniu określonych kryteriów.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka postać choroby, definiowana jako uzyskanie wyniku PASI ≥ 10 i DLQI > 10 oraz; brak odpowiedzi na inne leczenie ogólnoustrojowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię lub obecność przeciwwskazań lub nietolerancji na powyższe terapie oraz; podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z umową handlową. <p>Wyniki uzyskane z badań klinicznych wskazują, iż ryzankizumab wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z ustekinumabem i adalimumabem. Wyniki z porównań pośrednich sugerują, że podczas terapii ryzankizumabem można spodziewać się wystąpienia podobnych korzyści zdrowotnych jak podczas leczenia guselkumabem i obserwuje się lepszą odpowiedź PASI w porównaniu z wieloma innymi lekami biologicznymi.</p> <p>Całkowite koszty związane ze stosowaniem ryzankizumabu są podobne lub niższe niż koszty związane z terapią guselkumabem.</p> <p>W rekomendacji zalecono także, aby przerwać terapię ryzankizumabem, jeżeli po 16 tygodniach leczenia nie zaobserwowano adekwatnej odpowiedzi na leczenie (prawidłowa odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie 75% redukcji wyniku PASI 75 względem początku terapii lub 50% redukcja wyniku PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyniku DLQI względem początku terapii).</p> <p>Jeśli chorzy i ich lekarze prowadzący rozważają terapię ryzankizumabem za najbardziej odpowiednią spośród dostępnych opcji terapeutycznych, do których można zaliczyć guselkumab, sekukinumab i iksekizumab, powinni wybrać najtańszą terapię (biorąc pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe).</p>
	CADTH 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, będący kandydatami do zastosowania terapii systemowej lub fototerapii,	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> finansowanie ryzankizumabu odbędzie się na podobnych zasadach jak innych refundowanych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			spełniający określone kryteria.	<ul style="list-style-type: none"> leczenie należy przerwać, jeśli odpowiedź na ryzankizumab nie została wykazana przez 16 tygodni terapii; koszt leczenia ryzankizumabem nie powinien przekraczać kosztów zastosowania najtańszej terapii obejmującej leki biologiczne refundowane w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. <p>Wyniki przedstawionych badań wskazują na statystycznie i klinicznie istotną przewagę ryzankizumabu nad placebo, ustekinumabem i adalimumabem w czasie 16 tyg. leczenia względem oceny wyniku PASI 90 oraz jakości życia chorych. Skuteczność terapii ryzankizumabem utrzymywała się aż do 52. tygodnia. Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność ryzankizumabu i iksekizumabu, brodalumabu, guselkumabu oraz przewagę względem placebo, apremilastu, etanerceptu, adalimumabu, ustekinumabu, infliksymabu oraz sekukinumabu w czasie 10-16 tyg. leczenia w odniesieniu do oceny wyniku PASI 75 i PASI 90. Biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą skuteczności ryzankizumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, które mogą być refundowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz ograniczenia modelu analizy kosztów-żyteczności, nie ma wystarczających dowodów uzasadniających ponoszenie wyższych kosztów w stosunku do innych najmniej kosztownych terapii refundowanych w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
	SMC 2019	Pozytywna	Dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, kwalifikujący się do terapii systemowej.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak reakcji chorych na konwencjonalne terapie (w tym cyklosporynę, metotreksat, fototerapię); nietolerancja lub inne przeciwwskazania do powyższych terapii układowych. <p>Wyniki uzyskane z badań klinicznych (<i>UltIMMa-1</i>, <i>UltIMMa-2</i> oraz <i>IMMvent</i>) dowodzą bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Skyrizi®. Wykazano większą skuteczność ryzankizumabu w stosunku do ustekinumabu. Istotnie wyższy odsetek chorych osiągnął odpowiedź PASI 90 i wynik sPGA=0/1 w 16. tygodniu leczenia RIS w porównaniu z PLC i UST. Ponadto w 16. tygodniu większy odsetek chorych leczonych RIS osiągnął PASI 90 i wynik sPGA=0/1 w zestawieniu z ADA. Chorzy leczeni ADA, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 50 do PASI<90 w 16. tygodniu leczenia, po przejściu na RIS znacznie częściej osiągnęli</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>PASI 90 w 44. tygodniu w porównaniu z chorymi kontynuującymi leczenie ADA. Obserwowano istotne statystycznie wyniki dla odpowiedzi PASI i sPGA na korzyść RIS względem PLC, UST i ADA. Częstość osiągania przez chorych wyniku DLQI=0/1 i PSS=0 była istotnie wyższa w grupie RIS w porównaniu z PLC i UST w 16. tygodniu. Podobnie, wyższą częstość wyniku DLQI 0 lub 1 zaobserwowano porównując ryzankizumab z adalimumabem.</p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® w dawce podtrzymującej co 12 tygodni może być samodzielnie stosowany przez chorego. Dzięki temu terapia może okazać się wygodniejsza dla chorych, w porównaniu z niektórymi (nie wszystkimi) opcjami leczenia.</p> <p>Eksperti kliniczni SMC uznali, że dostępność RIS będzie stanowić dla chorych dodatkową opcję leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia innego niż biologiczne. Dodatkowo RIS w dawce podtrzymującej co 12 tygodni może być podawany samodzielnie a przez to być wygodniejszą opcją dla chorych w porównaniu z niektórymi (ale nie wszystkimi) innymi dostępnymi opcjami leczenia.</p>
	G-BA 2019	Pozytywna	Dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, kwalifikujący się do terapii systemowej.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego jako części początkowej terapii systemowej; • chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub wykazano brak tolerancji na konwencjonalne leczenie systemowe. <p>Wyniki uzyskane z badań klinicznych wskazują, iż wśród chorych nie kwalifikujących się do konwencjonalnego leczenia, z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji terapii ryzankizumab odznacza się wyższą skutecznością w porównaniu do ustekinumabu. W 52. tygodniu 64% (<i>UltiMMa-1</i>) i 62% (<i>UltiMMa-2</i>) chorych stosujących ryzankizumab osiągnęło PASI 100, a tym samym całkowitą remisję. Z kolei wśród chorych leczonych UST całkowitą remisję osiągnęło 15% (<i>UltiMMa-1</i>) i 31% (<i>UltiMMa-2</i>) chorych. Metaanalizy obu badań wykazały statystycznie istotną przewagę RIS nad UST w częstości występowania odpowiedzi PASI 75 i PASI 90 (okres obserwacji od początku badania do 52. Tygodnia).</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>W ogólnej ocenie pozytywny wpływ RIS na oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz jakości życia związanej ze zdrowiem bez niekorzystnego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem oceniono jako istotną, wcześniej nieosiągniętą poprawę w możliwości leczenia – istotna korzyść dla chorego, zakres dodatkowego świadczenia zaklasyfikowano jako znaczny.</p> <p>Ogólnie istnieją dowody na znaczną dodatkową korzyść z leczenia RIS w porównaniu z UST.</p>
	PBAC 2021	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu nasilenia, u których nie powiodło się lub przeciwwskazane są terapie konwencjonalne.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu (150 mg w 1 ml fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (PFP) i 150 mg w 1 ml ampułko-strzykawki (PFS)) obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna lub u których występują przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. <p>Rozpatrywano umieszczenia RIS w dawce 150 mg PFP i 150 mg PFS w takich samych warunkach, jak RIS 75 mg/0,83ml PFS obecny na liście PBS.</p> <p>PBAC zaleca refundowanie RIS 150 mg/1 ml PFP i 150 mg/1 ml PFS w takich samych warunkach, jak obecnie refundowany RIS 75 mg/0,83 ml PFS.</p> <p>Uznano, że zarówno RIS we wstrzykiwaczu jak i ampułko-strzykawce są porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa względem RIS 75 mg/0,83 ml PFS.</p> <p>PFP i PFS nie mogą być przepisywane jednocześnie. Równocześnie PBAC poinformował, że RIS 150 mg PFP i RIS 150 mg PFS nie powinny być uważane za równoważne w przypadku konieczności substytucji.</p> <p>PBAC uznał, że refundowanie obu postaci RIS nie spowoduje żadnych dodatkowych kosztów dla rządu. PBAC wskazało również, że należy zminimalizować koszty obu postaci RIS do najniższego kosztu środka biologicznego dostępnego w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej. Zwrócono uwagę, że każdy z obecnie refundowanych bLMPCh może być terapią alternatywną dla RIS. Zalecenie oparto na minimalizacji kosztów ponieważ RIS w dawce 150 mg PFP i PFS nie powinien zapewnić znacznej i klinicznie istotnej poprawy skuteczności lub zmniejszenia toksyczności w porównaniu z RIS w dawce 75 mg PFS, lub nie przewiduje się, że zaspokoi pilną i niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność alternatywnej terapii.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Ponadto zwrócono uwagę na fakt, iż różne techniki wstrzykiwania stwarzają ryzyko nieprawidłowego wstrzyknięcia dawki, jeśli chorym podaje się inną postać niż ta, do której zostali przeszkoleni.
	PBAC 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu nasilenia, u których nie powiodło się lub przeciwwskazane są terapie konwencjonalne.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu (75 mg w 0,83 ml ampułko-strzykawce) obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna lub u których występują przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. <p>Stwierdzono, iż u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą RIS jest skuteczniejszy niż UST pod względem poprawy wskaźników odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 oraz nie jest gorszy pod względem profilu bezpieczeństwa. W odniesieniu do tych samych wskaźników oraz wyników bezpieczeństwa uznano, że RIS nie jest gorszy od IKS oraz GUS. Jednocześnie stwierdzono, niskie prawdopodobieństwo, aby wystąpiła jakakolwiek klinicznie istotna różnica w długoterminowych wynikach między którymkolwiek z leków biologicznych znajdujących się na liście PBS dostępnych do stosowania w przewlekłej łuszczycy o ciężkim nasileniu.</p> <p>PBAC wydało pozytywną rekomendację pod warunkiem minimalizacji kosztów, ponieważ nie oczekuje się, iż RIS zapewni znaczną i klinicznie istotną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczności w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, lub nie przewiduje się, że zaspokoi pilną i niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność alternatywnych terapii.</p>
	HAS 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu.	<p>Warunki finansowania ryzankizumabu obejmują następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewypowiedzenie (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) co najmniej dwóch systemowych terapii niebiologicznych i fototerapii; ciężka postać łuszczycy i/lub rozległy wpływ psychospołeczny. <p>Komisja ds. Przejrzystości uważa, że istotna rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Skyrizi® 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce występuje jedynie w leczeniu dorosłych chorych z ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą (kryteria zdefiniowane powyżej). Uznano, iż w pozostałych przypadkach rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Skyrizi® jest niewystarczająca do uzasadnienia objęcia finansowaniem ze środków publicznych.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Pod uwagę wzięto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazaną wyższość RIS w porównaniu z ADA i UST z klinicznie istotnymi różnicami pod względem częstości występowania sPGA = 0/1 oraz częstości występowania odpowiedzi PASI 90 po 16 tygodniach (przewaga utrzymana do 52. tyg.); • równoważność (ang. <i>non-inferiority</i>) RIS względem SEK pod względem częstości występowania odpowiedzi PASI 90 w 16. tyg.; • profil bezpieczeństwa porównywalny z innymi inhibitorami interleukin; • brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (powyżej 104 tygodni).
	HAS 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu.	<p>Komitet HAS podtrzymał decyzję co do zasadności refundacji produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim (lub rozległy wpływ psychospołeczny) z niepowodzeniem (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) co najmniej dwóch systemowych terapii niebiologicznych i fototerapii.</p> <p>Podtrzymano również decyzję o niezasadności refundacji w innych przypadkach.</p>
	HAS 2022	Pozytywna	Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą, po spełnieniu określonych kryteriów.	<p>Komitet HAS dokonał ponownej oceny zasadności refundacji leków biologicznych w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą.</p> <p>Podtrzymano decyzję o finansowaniu leków biologicznych, takich jak: RIS oraz INF, CERT, TIL, SEK, GUS, IKS i BRO w pełnej populacji rejestracyjnej, tj. u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Uznano, że leki biologiczne będą objęte finansowaniem u chorych, u których odnotowano niewystarczającą skuteczność, przeciwwskazania lub brak tolerancji na konwencjonalne leczenie systemowe zastosowane w I linii leczenia (metotreksat, cyklosporyna lub acytretyna i ewentualnie fototerapia).</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia musi uwzględniać dane pochodzące z wywiadu chorego, w tym poprzednie leczenie, nasilenie objawów choroby, ocenianą pod kątem występowania zmian chorobowych oraz ich rozległości, wpływ choroby na jakość życia i aspekty psychospołeczne.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Zaproponowana stawka refundacji dla wszystkich leków z wyjątkiem INF wynosi 65%.

5. Komparatory

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 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.

Obecnie w ramach Programu lekowego *leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*, stanowiącego praktykę kliniczną leczenia łuszczycy w Polsce 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.

Jak wskazano powyżej, ryzankizumab jest obecnie finansowany w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą wyłącznie o nasileniu ciężkim. Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia populacji docelowej dla ryzankizumabu o populację chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu również umiarkowanym oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii RIS w Programie.

Przyjęto, że komparatorami dla ryzankizumabu są wszystkie leki objęte obecnie finansowaniem w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce.

Wybór odpowiedniej dla chorego terapii powinien być zindywidualizowany. Podczas wyboru metody terapeutycznej należy uwzględnić nasilenie choroby, jej wpływ na zdrowie fizyczne, psychologiczne i społeczne, występowanie łuszczycowego zapalenia stawów oraz innych chorób współistniejących, a także plany zawodowe i życiowe pacjenta, ze szczególnym zwróceniem uwagi na planowanie posiadania potomstwa.

Ekspertki kliniczni są zgodni co do tego, że czas leczenia chorego daną substancją powinien być zależny od jej skuteczności oraz tego, czy leczenie to jest dla chorego bezpieczne. Tym samym decyzje dotyczące kontynuowania bądź przerwania czy też zmiany terapii powinny być podejmowane przez lekarza w porozumieniu z chorych, w oparciu o stan kliniczny chorego i zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.

5.1. Opis komparatorów

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

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

Tabela 4.

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

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Inhibitory TNF-alfa					
<p>Adalimumab [ChPL Hyrimoz®] Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH 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. 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>Łuszczycy zwyczajna (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 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; • łuszczycy zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; • łuszczycowe zapalenie stawów ŁZS; • ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych; • choroba Leśniowskiego-Crohna; • choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego; • zapalenie błony naczyniowej oka; 	<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. 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>. Poziom finansowania: bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży. 		
<p>Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®] inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), Kod ATC: L04AB05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A. Data dopuszczenia do obrotu: 16 maja 2014</p>	<p>Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF i wiąże się z nim. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa, ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF-beta). Wykazano, że Certolizumab pegol neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa w sposób zależny od dawki.</p>	<p>Łuszczycyca plackowata Produkt leczniczy Cimzia® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego</p> <p>Pozostałe wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) osiowa spondyloartropatia zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa; Łuszczycowe zapalenie stawów 	<p>Dawka nasycająca: Zalecana dawka produktu leczniczego Cimzia® dla chorych na łuszczycę wynosi 400 mg (podawana w 2 wstrzyknięciach podskórnych po 200 mg w tygodniu 0, 2 i 4).</p> <p>Dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie można rozważyć podanie dawki 400 mg, co 2 tygodnie</p> <p>Dostępne dane dotyczące dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą sugerują, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągana w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których brak jest oznak korzyści terapeutycznych w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia. Niektórzy chorzy z początkową częściową odpowiedzią na leczenie mogą uzyskać poprawę w przypadku kontynuacji leczenia po 16 tygodniach. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Certolizumab pegol finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>. 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>Infliksymab [ChPL Remsima®] Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. Data dopuszczenia do obrotu: 10 września 2013 r.</p>	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF-alfa.</p>	<p>Łuszczycza Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). <u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RZS; • choroba Crohna u dorosłych; • choroba Crohna u dzieci; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego; • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK); • ŁZS. 	<p>Łuszczycza – 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	<p>Infliksymab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>. Poziom finansowania: bezpłatnie</p>
<p>Etanercept [ChPL Enbrel®] Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited. Data dopuszczenia do obrotu: 3 luty 2000 r.</p>	<p>Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF-alfa. TNF-alfa i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi</p>	<p>Łuszczycza zwyczajna (plackowata) Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA). <u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RZS; • MIZS; 	<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</p>	<p>Etanercept finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>. 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
		czynnika martwicy nowotworów.	<ul style="list-style-type: none"> osiowa spondyloartropatia ŁZS; łuszczycy (plackowata) u zwyczajna i dzieci i młodzieży. 	<p>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>	
Inhibitory interleukiny 17					
<p>Iksekizumab [ChPL Taltz®] Inhibitor aktywności IL-17A. Kod ATC: L04AC13</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V. Data dopuszczenia do obrotu: 25 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (<3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.</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 i 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>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>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>Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat): nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥75 lat jest ograniczona. Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Taltz® w tej grupie chorych. Nie można określić zalecanej dawki. Dzieci i młodzież: nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Taltz® u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie produktu leczniczego Taltz® u dzieci w wieku poniżej 6 lat w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej nie jest właściwe. 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</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>lecniczego w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz® po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz 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/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje</p>	<p>Łuszczycza Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ŁZS; • ZZSK. 	<p>Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, którzy nie wykazują żadnej odpowiedzi na leczenie po okresie do 16</p>	<p>Sekukinumab finansowany jest w ramach Programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>. 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
		uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.		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					
Guselkumab [ChPL Tremfya] Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny IL-23 Kod ATC: L04AC16.	Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV Data dopuszczenia do obrotu: 10 listopada 2017	Guselkumab IgG1 λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T i komórek odpowiedzi nieswoistej, Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.	Łuszczycza plackowata Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego Pozostałe wskazania: <ul style="list-style-type: none"> Łuszczycowe zapalenie stawów 	Zalecana dawka produktu Tremfya dla chorych na łuszczycę wynosi 100 mg, podawana podskórną 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. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL	Guselkumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i> . Poziom finansowania: bezpłatnie
Tyldrakizumab [ChPL Ilumetri®] leki immunosupresyjne.	Podmiot odpowiedzialny: Almirall, S.A.	Tyldrakizumab jako przeciwciało monoklonalne klasy IgG1/k wiąże się specyficznie z podjednostką białkową	Łuszczycza zwyczajna (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Produkt leczniczy Ilumetri® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej	Zalecana dawka produktu leczniczego Ilumetri® dla chorych na łuszczycę to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych	Tyldrakizumab finansowany jest w ramach programu lekowego <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej</i>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Inhibitory interleukiny IL-23. Kod ATC: L04AC17	Data dopuszczenia do obrotu: 17 września 2018 r.	p19 interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania z IL-12 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23 Tyldrakizumab hamuje również uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin	do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego	w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. U dorosłych chorych posiadających pewne cechy chorobą, masę ciała ≥ 90 kg zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność. 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. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL	<i>postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i> Poziom finansowania: bezpłatnie
Inhibitory interleukiny 12/23					
Ustekinumab [ChPL Stelara®] Inhibitor interleukin IL-12 i IL-23. Kod ATC: L04AC05	Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV. Data dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r.	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	Łuszczycza plackowata Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie	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	Ustekinumab refundowany jest w ramach programu lekowego: <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0).</i> Poziom finansowania: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu 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>cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży; • Łuszczycowe zapalenie stawów; • Choroba Crohna. 	<p>wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.</p> <p><u>Chorzy z masą ciała >100 kg</u> Dla chorych z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych chorych, produkt leczniczy podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa. Dawkowanie w Programie lekowym: zgodnie z ChPL</p>	

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej dla ryzankizumabu 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 w jak najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest

wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych, jaką jest łuszczycy plackowata, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej 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 [Wytyczne AOTMiT], *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 w sprawie minimalnych wymagań].

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 Skyrizi®, wnioskowanego Programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 5.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli; • łuszczycy 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>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycy plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycy inna niż plackowata, dzieci
Interwencja	<p>Ryzankizumab w dawce zgodnej ChPL Skyrizi®, tj. 150 mg s.c. w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampulko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym lub w ampulkostrzykawce).</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory¹⁸	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <p>1) adalimumab (ADA): 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</p>	Niezgodny z założonymi

¹⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>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;</p> <p>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;</p> <p>4) ustekinumab (UST): 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;</p> <p>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;</p> <p>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;</p> <p>7) tyltrakizumab (TIL): 100 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni;</p> <p>8) guselkumab (GUS): 100 mg podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni;</p> <p>9) 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.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie</p>	<p>n/d</p>
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	<p>n/d</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); • odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); • aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); • ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS; • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	<p>Niezgodne z założonymi</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</p>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁹)	
	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.	Niezdgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny 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.	Niezdgodny 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.	Niezdgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny 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.

¹⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

9. Załączniki

9.1. Charakterystyka polskich rekomendacji finansowych

Tabela 2.
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 zaleca 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. Za warunek rekomendacji uznano obniżenie kosztów leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla płatnika publicznego.</p> <p>Uzasadnienie: W zgodzie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, dostępnymi dowodami naukowymi, wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami refundacyjnymi, Prezes Agencji uznaje 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. Zbadano 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. Ponadto analiza profilu bezpieczeństwa wykazała istotnie statystyczne różnice na korzyść tyltrakizumabu względem etanerceptu w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz występowania rumienia w miejscu wkłucia.</p>
Cosentyx® (sekukinumab)	RP Cosentyx 2021	Pozytywna i negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji wydał zarówno negatywną, jak i pozytywną rekomendację dla objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab).</p> <p>Uzasadnienie: Nie było możliwe przedstawienie szczegółowego uzasadnienia rekomendacji, ze względu na zakresienia danych zastrzeżonych jako poufne.</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Hyrimoz® (adalimumab)	RP Hyrimoz 2021	Pozytywna uwarunkowana	Chorzy na umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej), którzy są kandydatami do leczenia systemowego	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Hyrimoz® (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml oraz Hyrimoz® (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły we wskazaniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, w ramach refundacji aptecznej. Pozytywna decyzja 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, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków płatnika.</p> <p>W oparciu przede wszystkim o badanie porównujące adalimumab z metotreksatem, przeprowadzono ocenę skuteczności stosowanej technologii. 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. Potwierdzenie istotnie statystycznej różnicy w zakresie PASI na korzyść adalimumabu stanowią wyniki przeglądu systematycznego.</p>
Skyrizi® (ryzankizumab)	RP Skyrizi 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Jednakże zaznaczono konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, z uwagi na brak</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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, nie uznaje zasadności objęcia 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 uzasadniona jest faktem, braku możliwości jednoznacznej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w zestawieniu z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem oraz pozostałymi lekami stosowanymi 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 zmodyfikowanie zapisów programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wyjątek stanowią obniżenie kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10 oraz zmiana 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 chorych w przypadku ponownej kwalifikacji do programu powoduje obniżenie progu ponownej kwalifikacji do programu lekowego. Według 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</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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 zaleca objęcie refundacją produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Warunek stanowi zaproponowanie 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, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej guselkumabu w stosunku do adalimumabu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej w porównaniu z wybranymi komparatorami. W związku z faktem, że jedynie dla porównania guselkumabu z adalimumabem jest możliwość wiarygodnej oceny skuteczności, instrument dzielenia ryzyka, należy zmodyfikować w taki sposób, aby wnioskowana technologia wykazywała efektywność kosztową dla porównania z adalimumabem.</p>
Skilarence® (fumaran dimetylu)	RP Skilarence 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego	<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 nie uznaje zasadności finansowanie ze środków</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.	publicznych wnioskowanych technologii. Według 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.
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 skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu w okresie 96 tygodni.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu leczniczego Taltz® pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynikach porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które wpływają na niepewność wyników i możliwość odniesienia do rzeczywistej sytuacji na rynku.</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Cosentyx® (sekukinumab)	RP Cosentyx 2016	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.</p> <p>Uzasadnienie: W zakresie wnioskowanego wskazania (leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksymab. Jednocześnie w zakresie porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem.</p> <p>Ponadto istnieją ograniczenia związane z analizą kliniczną zaproponowanego programu lekowego. Leczenie mogłoby trwać 96 tygodni oraz zostać powtórzone w przypadku nawrotu choroby. Jednakże badania wykonano dla okresu 52 tygodni i nie poruszono w analizach ponownej kwalifikacji chorych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem).</p>
	RP Humira 2015	Negatywna	Chorzy na ciężką postać łuszczycy oraz z ciężkimi zaburzeniami rogowacenia skóry.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.- strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab.</p> <p>Uzasadnienie: Stwierdzono brak spójności we wpływie na wnioskowanie 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</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>(ICD 10: L40.0)". Jednakże Prezes Agencji zaznacza konieczność 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.) dotyczące populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu oraz zasad ich monitorowania.</p>
Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	RP Remsima 2015	Negatywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną i ciężką.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN²⁰: 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>

²⁰ EAN, ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Biorąc pod uwagę 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.
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 odnoszące się do długiego okresu terapii (badania jednoramienne w małych populacjach) nie umożliwiają oceny siły interwencji względem infliksymabu. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych.</p>
	RP Stelara 2012	Pozytywna	Chorzy na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne 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	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			ciężkim, odpornej na leczenie standardowe.	<p>lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0). Ponadto 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: Dowiedziono skuteczności terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa w przypadku ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe. Spośród terapii biologicznych z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu i ustekinumabu tylko produkt leczniczy Enbrel® (etanercept) posiada wskazanie do stosowania w populacji dzieci od 6 do 18 r.ż. z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia systemowego.</p>
Leczenie łuszczycy lekami biologicznymi. Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.	RP 2011	Pozytywna	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub naświetlania fotochemioterapią.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej.</p>
Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksimab), Stelara® (ustekinumab) w ramach terapeutycznego 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> <p>a. kwalifikowanie do leczenia chorych ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie systemowe lub nietolerujących takiego leczenia;</p>

Terapia	Dokument	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>b. kwalifikowanie chorych do programu przez komisje specjalistyczne; c. zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; d. objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.</p> <p>Uzasadnienie: Uznano skuteczność wnioskowanych terapii biologicznych w zakresie kontroli objawów łuszczycy, jednak ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji chorych leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny chorych, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

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

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

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 0
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.1

10. 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	27
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Skyrizi®	40
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	47
Tabela 4. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w Programie lekowym <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD – 10 L 40.0)</i>	56
Tabela 5. Schemat PICOS	68
Tabela 6. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	82

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Bhosole 2006</i>	Bhosole M. J., Kulkarni A., Feldman S. R. i in., <i>Quality of life in patients with psoriasis</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:35
<i>Borzęcki 2018</i>	Borzęcki A., Koncewicz A., Raszewska-Famielec M. i in., <i>Epidemiologia łuszczycy w Polsce w latach 2008-2015</i> , Przegląd Dermatologiczny 2018; 105:693-700
<i>Bożek 2016</i>	Bożek A., Reich A., <i>W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?</i> , Forum Derm 2016, 2: 1,6-11
<i>Chabros 2020</i>	Chabros P., Pietrzak A., Gągała J., i in., <i>Psoriatic arthritis—classification, diagnostic and clinical aspects</i> , Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(1)
<i>ChPL Cimzia®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, Cimzia, INN-certolizumab pegol; (europa.eu) (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Cosentyx®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Enbrel®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Hyrimoz®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Ilumetri®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Remsima®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151210133721/anx_133721_pl.pdf?msclid=b8646ef7cf8c11ecb5dc4881df1fd97b (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Skyrizi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Stelara®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Taltz®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>ChPL Tremfya®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>EMA EPAR 2021</i>	European Medicines Agency, Skyrizi (risankizumab): An overview of Skyrizi and why it is authorised in the EU, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/skyrizi-epar-medicine-overview_en.pdf (data dostępu: 06.05.2022 r.)
<i>EMA EPAR 2021a</i>	European Medicines Agency, Bimzelx: EPAR - Public assessment report 2021, EMEA/H/C/005316/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 06.06.2022 r.)
<i>EMA EPAR 2017</i>	European Medicines Agency, Assessment report Tremfya®, 2017

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Feldman 2016</i>	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
<i>Gniadecki 2015</i>	Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E., i in., Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris, <i>Br J Dermatol</i> 2015, 172 (1): 244-252
<i>Griffiths 2021</i>	Griffiths C. E. M., Armstrong A. W., Gudjonsson, J. E. i in., <i>Psoriasis</i> , <i>The Lancet</i> , 2021; 397(10281):1301–1315
<i>Jankowiak 2020</i>	Jankowiak B., Kowalewska B., Krajewska-Kulać E. i in., <i>Stigmatization and Quality of Life in Patients with Psoriasis</i> , <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> , 2020; 10:285–296
<i>Kamata 2020</i>	Kamata M., Tada Y., Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review, <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2020; 21:1-12
<i>Kamiya 2019</i>	Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., <i>Risk Factors for the Development of Psoriasis</i> , <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2019; 1-14
<i>Kanikowska 2008</i>	Kanikowska A., Michalak M., Pawlaczyk M., <i>Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej</i> , <i>Nowiny Lekarskie</i> 2008, 77,3: 195-203
<i>Kaszuba 2016</i>	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A, <i>Łuszczycyca</i> , <i>Dermatologia geriatryczna pod red. Kaszuby A., Szepietowskiego J., Adamskiego Z.</i> , Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
<i>Kim 2017</i>	Jerome D., Kim B. W., Yeung J., <i>Diagnosis and management of psoriasis</i> , <i>Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien</i> , 2017; 278-285
<i>Krabballe 2014</i>	Krabballe K., Van de Kerkhof P., Gordon K., Unmet needs in the treatment of psoriasis, <i>Eur J Dermatol</i> 2014; 24(5): 523-32
<i>Levin 2014</i>	Levin E.C., Gupta R., Brown G., i in., Biologic fatigue in psoriasis, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 2014, 25 (1): 78-82
<i>Lee 2018</i>	Lee E. B., Wu K. K., Lee M. P. i in., <i>Psoriasis Risk Factors and Triggers</i> , <i>Cutis</i> 2018, 102 (5S): 18-20
<i>Martinez-Garcia 2014</i>	Martinez – García E., Arias – Santiago S., Valenzuela – Salas I. i in., <i>Quality of life in persons living with psoriasis patients</i> , <i>J Am Acad Dermatol</i> 2014, 71 (2): 302-307
<i>Medexpress 2022</i>	Medexpress, Debata Medexpressu: Łuszczycyca plackowata, 2022, https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycyca-plackowata/84129 (data dostępu: 07.06.2022 r.)
<i>Medexpress 2020</i>	Medexpress, Łuszczycyca: czas na indywidualizację leczenia, 2020, https://www.medexpress.pl/luszczycyca-czas-na-indywidualizacje-leczenia/79143 (data dostępu: 07.06.2022 r.)
<i>Menter 2008</i>	Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R. i in., <i>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis</i> , <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008, (58): 826-850
<i>Menter 2016</i>	Menter A., Papp K.A., Gooderham M., i in., Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2016, 30 (7): 1148-1158.
<i>Michalska 2020</i>	Michalska A. D., <i>Łuszczycyca - etiopatogeneza i leczenie</i> , <i>Problemy nauk medycznych i nauk o zdrowiu</i> 2020.
<i>Miękoś-Zydek 2006</i>	Miękoś – Zydek B., Ryglewska – Cho A., Lassota – Falczewska M. i in., <i>Jakość życia pacjentów z łuszczycą</i> , <i>Post Dermatol Alergol</i> 2006, XXIII, 6: 273-277
<i>MP 2022</i>	Medycyna Praktyczna, <i>Łuszczycyca – przyczyny, objawy, leczenie</i> , 2022, https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74363,luszczycyca (data dostępu: 06.06.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
MP 2018	Medycyna Praktyczna, Łuszczycy dotyczy nie tylko skóry, 2018 https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/aktualnosci/197721,łuszczycy-dotyczy-nie-tylko-skory (data dostępu: 06.06.2022 r.)
MPZ 2020	Mapy potrzeb zdrowotnych 2019, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńowych, BASIW - 52_epidemiologia_MPZ2020 (mz.gov.pl) (data dostępu: 06.06.2022)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r
Ogawa 2020	Ogawa K., Okada Y., <i>The current landscape of psoriasis genetics in 2020</i> , Journal of Dermatological Science, 2020; 2–8
Ogdie 2020	Ogdie A., Coates C. L., Gladman D. D., <i>Treatment guidelines in psoriatic arthritis</i> , Rheumatology, 2020; 137-146
Owczarczyk-Saczonek 2014	Owczarczyk – Saczonek A., Placek W., <i>Łuszczycy jako choroba autoimmunologiczna</i> , Przegl Dermatol 2014, 101: 278-287
Parisi 2020	Parisi R., Iskandar Y. K. I., Kontopantelis E., i in., <i>National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study</i> , BMJ, 2020; 1-15
POZ 2022	Termedia, Personalizacja leczenia w chorobach autoimmunologicznych, https://www.termedia.pl/mz/Personalizacja-leczenia-w-chorobach-autoimmunologicznych-45642.html (data dostępu: 07.06.2022 r.)
Program lekowy	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
PTD 2018 II	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, <i>Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna</i> , 2018
PZ 2021	Polityka Zdrowotna, Konieczny równy dostęp do terapii w chorobach autoimmunizacyjnych, 2021, https://www.politykazdrowotna.com/79199,konieczny-rowny-dostep-do-terapii-w-chorobach-autoimmunizacyjnych (data dostępu: 07.06.2022 r.)
Reich 2012	Reich K., Łuszczycy jako układowa choroba zapalna: implikacje dla postępowania, Dermatologia po Dyplomie, 3(4):4-15, 2012
Rendon 2019	Rendon A., Schäkel K., <i>Psoriasis Pathogenesis and Treatment</i> , Int. J. Mol. Sci., 2019; 1-28
Roszkiewicz 2020	Roszkiewicz M., Dopytalska K., Szymańska E., i in., <i>Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis</i> , Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2020; 335-342
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sanader Vucemilovic 2020	Vucemilovic Sanader A., Nujic D., Puljak L., <i>Pain associated with psoriasis: systematic scoping review protocol</i> , BMJ Open, 2020; 1-4
Sprawozdanie NFZ za 2021 r.	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa-uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Szczerkowska-Dobosz 2011	Szczerkowska – Dobosz A., Rębała K., <i>Genetyka łuszczycy – od badań serologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu</i> , Przegł Dermatol 2011, 98: 377-383
Tokuyama 2020	Tokuyama M., Mabuchi T., <i>New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis</i> , Int. J. Mol. Sci., 2020; 1-16
Trafford 2019	Trafford A.M., Parisi R., Kontopantelis E., i in., <i>Association of Psoriasis With the Risk of Developing or Dying of Cancer A Systematic Review and Meta-analysis</i> , JAMA Dermatol., 155(12):1390-1403, 2019
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
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska – Szybińska D., Wojas – Pelc A., <i>Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej</i> , Post Dermatol Alergol 2012, XXIX, 2: 123–127
Wright 2020	Wright E., Yasmeen N., Malotki K. i in., <i>Assessing the Quality and Coherence of Network Meta-Analyses of Biologics in Plaque Psoriasis: What Does All This Evidence Synthesis Tell Us?</i> , Dermatol Ther (Heidelb); 2021; 11(1):181-220
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Yamazaki 2021	Yamazaki F., <i>Psoriasis: Comorbidities</i> , J Dermatol., 2021; 48:732–740
Zeng 2017	Zeng J., Luo S., Huang Y. i in., <i>Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis</i> , Journal of Dermatology 2017, 1-10
Wytyczne i rekomendacje	
AAD-NPF 2019	Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., <i>Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics</i> , J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72
BAD 2020	Smith C. H., Yiu Z. Z. N., Bale T., i in., <i>British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update</i> . British Journal of Dermatology 2020, 183(4), 628-637.
CADTH 2019	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Risankizumab (Skyrizi), https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583%20Skyrizi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2028%2C%202019_For%20posting.pdf (data dostępu: 04.09.2019 r.)
EuroGuiDerm 2022	Nast. A., Smith C., Spuls P. I., i in., <i>EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations</i> . 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., <i>French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults</i> , Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483
G-BA 2019	Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Risankizumab, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG_EN.pdf , (data dostępu: 03.03.2022 r.)
HAS 2019	Risankizumab SKYRIZI 75 mg, injectable solution in pre-filled syringe First assessment, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/skyrizi_summary_ct17924.pdf , (data dostępu: 03.03.2022 r.)
HAS 2021	Risankizumab SKYRIZI 75 mg solution for injection in pre-filled syringe Re-evaluation, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/skyrizi_070721_summary_ct19114.pdf , (data dostępu: 03.03.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>HAS 2022</i>	Commission de la Transparence, Avis 11 Juillet 2022, https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/reevaluation_mdtobiologiques_psoriasis_psobioteq2_pic_avisdef_modifiele30092022_cteval544.pdf (data dostępu: 20.10.2022 r.)
<i>NICE 2019</i>	Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (ID1398), https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/resources/risankizumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607267096773 (data dostępu: 04.06.2022 r.)
<i>PBAC 2019</i>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting, 2019
<i>PBAC 2021</i>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – November 2021 PBAC Meeting
<i>PTD 2020</i>	Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., I in., Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> 2020, 107(2)
<i>SMC 2019</i>	Risankizumab 75mg solution for injection in pre-filled syringe (Skyrizi®), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4775/risankizumab-skyrizi-final-sept-2019-amended-20919-for-website.pdf , (data dostępu: 03.03.2022 r.)
Rekomendacje AOTMiT	
<i>ORP 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 212/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-6
<i>RP Cimzia® 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 61/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-18
<i>RP Cosentyx® 2016</i>	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
<i>RP Cosentyx® 2021</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 144/2021, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 grudnia 2021 r. w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego [pozostała część tytułu jest niejawna].
<i>RP Enbrel® 2013</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)", 2013, 1-1
<i>RP Humira® 2013</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L40.0)”, 2013, 1-9
<i>RP Humira® 2015</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-17

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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 niejawna] 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 (tildrakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.
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 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, Rekomendacja nr 19/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie oceny leku Skilarence (fumarany dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, 2019, 1-19
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 pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”, 2012, 1-10
RP Stelara® 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2015, 1-15
RP Taltz® 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
RP Tremfya® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, 2019, 1-17
RP 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 (zwyczajnej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz

<i>Odwołanie</i>	<i>Opis bibliograficzny</i>
	ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, 2009, 1-2