



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 21.03.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona 21 marca 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.6.2024.KW.8. Pierwotnie analiza w wersji 1.0 została zakończona 30 października 2023 roku.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę.....	18
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	25
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.....	29
3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	54
4. Interwencja – bimekizumab	58
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu	60
5. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	63

6. Komparatory	64
7. Efekty zdrowotne	67
8. Rodzaj i jakość dowodów	69
8.1. Kierunki analiz – PICOS.....	70
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	73
9. Załączniki	74
9.1. Skale i kwestionariusze stosowane w celu oceny chorych na ŁZS	74
9.1.1. Kryteria ACR.....	74
9.1.2. Kryteria PsARC.....	74
9.1.3. Kwestionariusz DLQI.....	75
9.1.4. Kwestionariusz FACIT-F	75
9.1.5. Kwestionariusz HAQ	76
9.1.6. Kwestionariusz SF-36	76
9.1.7. Skala PASI.....	77
9.1.8. Skala VAS.....	78
9.1.9. Wskaźnik BSA.....	79
9.1.10. Wskaźnik DAS	79
9.2. Wytyczne kliniczne c.d.	80
9.3. Charakterystyka komparatorów.....	84
10. Spis tabel	92
11. Spis rysunków	93

12. Bibliografia..... 94

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ACR NPF	ang. <i>American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy
ADA	Adalimumab
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APC	ang. <i>antigen-presenting cell</i> – komórka prezentująca antygen
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>The Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Oceny Spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik określający aktywność ZZSK
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BRO	brodalumab
BrSR	ang. <i>Brazilian Society of Rheumatology</i> – brazylijskie stowarzyszenie reumatologiczne
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – brytyjskie stowarzyszenie reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CASPAR	ang. <i>Classification criteria for psoriatic arthritis</i> – kryteria klasyfikacji ŁZS
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy
DAS-28	ang. <i>28-joint Disease Activity Score</i> – wskaźnik oceny aktywności choroby (ocena 28 stawów)
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DMARD/ ksLMPCh	ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> – klasyczne, syntetyczne LMPCh
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena dot. oceny zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bunesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GKS	Glikokortykosteroidy
GOL	Golimumab
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
GUS	Guselkumab
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> , lipoproteina wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	Iksekizumab
IL	Interleukina
JAK	ang. <i>Janus Kinases</i> - inhibitor kinaz janusowych
LDL	ang. <i>low - density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MAIT	ang. <i>mucosal-associated invariant T cell</i> – niezmiennie komórki T związane z błoną śluzową
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OCEBM	ang. <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> – zalecenia oksfordzkiej grypy roboczej
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – skala oceny stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PDE-4	ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PSR	ang. <i>Portuguese Society of Rheumatology</i> – portugalskie stowarzyszenie reumatologiczne
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów

Skrót	Rozwinięcie
SEK	Sekukinumab
SF-36	ang. 36-Item <i>Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
SFR	ang. <i>French Society for Rheumatology</i> – francuskie towarzystwo reumatologiczne
SIR	ang. <i>Italian Society of Rheumatology</i> – włoskie towarzystwo reumatologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondyloarthropathies - spondyloartropatie</i>
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne
TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu (postać alfa)
UPA	upadacynyb
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
$\gamma\delta$ T	ang. <i>gamma delta T cell</i> – limfocyty T gamma delta
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*),

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

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba przewlekła o charakterze autoimmunologicznym, objawiająca się zapaleniem stawów i zaliczana jest do grupy seronegatywnych spondyloartropatii. Typowe symptomy ŁZS to sztywność, ból, obrzęk oraz tkliwość stawów oraz struktur otaczających - ścięgien i więzadeł, co skutkuje zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W przypadku ŁZS obecne są także charakterystyczne zmiany skórne w postaci łuszczycy, które mogą występować na różnych częściach ciała. Zmiany skórne mają różną intensywność i postać, od łagodnych do ciężkich. ŁZS może również skutkować zapaleniem błony naczyniowej oka, uczuciem znużenia, zaburzeniami nastroju, depresją oraz wadami zastawki aortalnej.

Bimekizumab jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Bimzelx®*. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowego Programu lekowego .

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego po niepowodzeniu stosowania klasycznych leków ogólnoustrojowych, jak również w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów kwalifikują się do leczenia biologicznego, bądź leczenia inhibitorami JAK.

W Polsce leczenie biologiczne i leczenie inhibitorami JAK jest dostępne dla chorych na ŁZS w ramach Programu lekowego B.35. Program ten obejmuje aktualnie zbiór substancji o różnicowanych mechanizmach działania, tj. zarówno inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab), jak również inhibitory interleukin (sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, ryzankizumab) oraz dwa inhibitory JAK (upadacytynib i tofacytynib). Wydawać by się mogło, że szeroki zakres możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zabezpiecza wszystkie potrzeby chorych na ŁZS. Wielu chorych wykazuje niepowodzenie terapii z zastosowaniem dostępnych obecnie leków, nie osiągają oni celów leczenia

(remisji choroby lub niskiej aktywności) lub odczuwają objawy resztkowe choroby. Dostęp do nowych opcji terapeutycznych z innowacyjnym mechanizmem działania pozwoli na personalizację terapii oraz ułatwi leczenie trudnych przypadków, niedopowiadających na dotychczasowe leczenie. Szacuje się, że nawet do 72% chorych z ŁZS cierpi na ≥ 1 chorobę współistniejącą. W przebiegu ŁZS najczęściej występujące choroby współistniejące to: nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, otyłość, zaburzenia lipidowe oraz choroby sercowo-naczyniowe. Wykazano również, że współistniejące schorzenia wywierają istotny negatywny wpływ na samopoczucie oraz powodują ból i/lub zmęczenie. Choroby współistniejące mogą dodatkowo wpływać na jakość życia chorego, w tym na sprawność fizyczną, wskaźniki odpowiedzi na leczenie i ogólny stan zdrowia. Należy mieć na uwadze, że u podstaw łuszczycowego zapalenia stawów jest stan zapalny. Osoby z chorobami o podłożu zapalnym często doświadczają współwystępowania innych chorób również o podłożu zapalnym, co wynika z tego, że wiele szlaków sygnałowych jest wspólnych dla różnych chorób. W przypadku ŁZS u chorych współwystępują objawy skórne choroby, dlatego też w odniesieniu do tych chorób mówi się o chorobie łuszczycowej. Co istotne, każde zaostrzenie występujące w przebiegu ŁZS wiąże się u chorych również z pogorszeniem chorób współistniejących.

Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba skutecznego działania leku na wiele cytokin w szlakach zapalnych. Jest to realna, niezaspokojona potrzeba chorych, która prowadzi do braku dostępu do leczenia mogącego zapewnić szybką, wysoką i trwałą odpowiedź na leczenie, jednocześnie korzystnie wpływając na poprawę jakości życia związanej z chorobą.

Bimekizumab reprezentuje najbardziej innowacyjny mechanizm działania spośród leków z grupy IL-17. Bimekizumab jest pierwszym lekiem, który w odróżnieniu od innych IL-17, takich jak sekukinumab czy iksekizumab, wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na IL-23. Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA. Tym samym lek ten stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na ŁZS. W badaniach klinicznych wskazano, że leczenie z zastosowaniem BIM charakteryzuje się wysoką skutecznością już po pierwszym podaniu leku, ponadto znacząco zmniejsza wpływ choroby na jakość życia chorych.

INTERWENCJA

Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Bimzelx®.

Zalecana dawka do stosowania u dorosłych chorych z czynnym ŁZS wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie 160 mg) co 4 tygodnie. W przypadku chorych ze współistniejącą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, zalecana dawka jest taka sama, jak w przypadku łuszczycy plackowatej [320 mg (podawanej jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 160 mg każde) w tygodniu 0., 4., 8., 12. i 16., a następnie co 8 tygodni].

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/ κ , które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym. Bimekizumab hamuje działanie cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry, a w efekcie złagodzeniem objawów klinicznych związanych z łuszczycą. W modelach *in vitro* wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą i produkcję cytokin w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

KOMPARATOR

Produkt leczniczy Bimzelx® ma być finansowany w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego: *LECZENIE CHORYCH Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW (ŁZS)*. Zatem jako komparatory dla leku Bimzelx® w populacji chorych na ŁZS należy wskazać: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib, upadacytynib, ryzankizumab, guselkumab.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- aktywność choroby;
- profil bezpieczeństwa.

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

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Bimzelx® jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) [ChPL Bimzelx®].

Produkt leczniczy Bimzelx® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.35 LECZENIE CHORYCH Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)*.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [Tłustochowicz 2016]. Spondyloartropatie (SpA) seronegatywne są grupą wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych, które charakteryzują się podobnymi uwarunkowaniami genetycznymi, a także wspólnymi objawami klinicznymi. Do SpA, oprócz ŁZS zaliczane jest m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Patogeneza SpA w istotnej mierze opiera się zarówno na czynnikach genetycznych (głównie występowanie antygenu HLA-B27¹), jak i środowiskowych (np. palenie tytoniu, istniejące lub wcześniejsze zakażenia), a także zaburzeniach immunologicznych [Sokolik 2015, Ritchlin 2017, Sobczyk 2018].

Do charakterystycznych objawów ŁZS należą: sztywność, ból, obrzęk oraz tkliwość stawów i więzadeł, a także otaczających je ścięgien, co objawia się zapaleniem palców (*dactylitis*)

¹ ludzki antygen leukocytarny B27

i zapaleniem przyczepów ścięgniętych (*enthesitis*) [Szczeklik 2022, Raposo 2015]. W wielu przypadkach nie stwierdza się związku między nasileniem zmian zapalnych w stawach a wielkością zmian skórnych [Tłustochowicz 2016].

W przypadku ŁZS atakowane są przede wszystkim dystalne stawy międzypaliczkowe, czyli stawy palców dłoni i stóp. Charakterystyczne jest także niejednostronne zajęcie mniejszych i większych stawów, w tym stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. Często pojawiają się również zmiany w paznokciach oraz skórze, które są zwiastunem początku choroby stawowej. W przypadku ŁZS zwykle obserwuje się występowanie okresów zaostrzenia, jak i remisji objawów skórnych i stawowych. Remisja choroby w przypadku ŁZS jest zazwyczaj częstsza, szybsza i kompletniejsza niż u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Niemniej jednak, choroba ta może stać się przewlekła i prowadzić do poważnego ograniczenia funkcjonalności stawów [Raposo 2015, Szczeklik 2022].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) ŁZS określane jest następującymi kodami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja ICD-10 łuszczycowego zapalenia stawów

Kod ICD-10	Rozpoznanie
L40.5	Łuszczycyca stawowa
M07.1	Okaleczające zapalenie stawów (L40.5+)
M07.2	Łuszczycowa spondyloartropatia (L40.5+)
M07.3	Inne łuszczycowe artropatie (L40.5+)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ* [Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ]

Na podstawie kryteriów Moll'a i Wright'a, podkreślających heterogenność choroby wyróżnia się następujące postaci ŁZS:

- asymetryczna kilkustawowa – zwykle cechuje się niesymetrycznym zapaleniem stawów i obejmuje ≤ 4 stawy (ok. 70% chorych);
- wielostawowa – obejmująca ≥ 5 stawów i przypominająca RZS (15-20% chorych);
- z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych, charakteryzująca się częstym zajęciem paznokci i często występująca z innymi postaciami ŁZS (ok. 5% chorych);
- okaleczająca, charakteryzująca się bardzo ciężkim przebiegiem, powodującym istotne zniszczenie i deformację stawów (ok. 5% chorych);

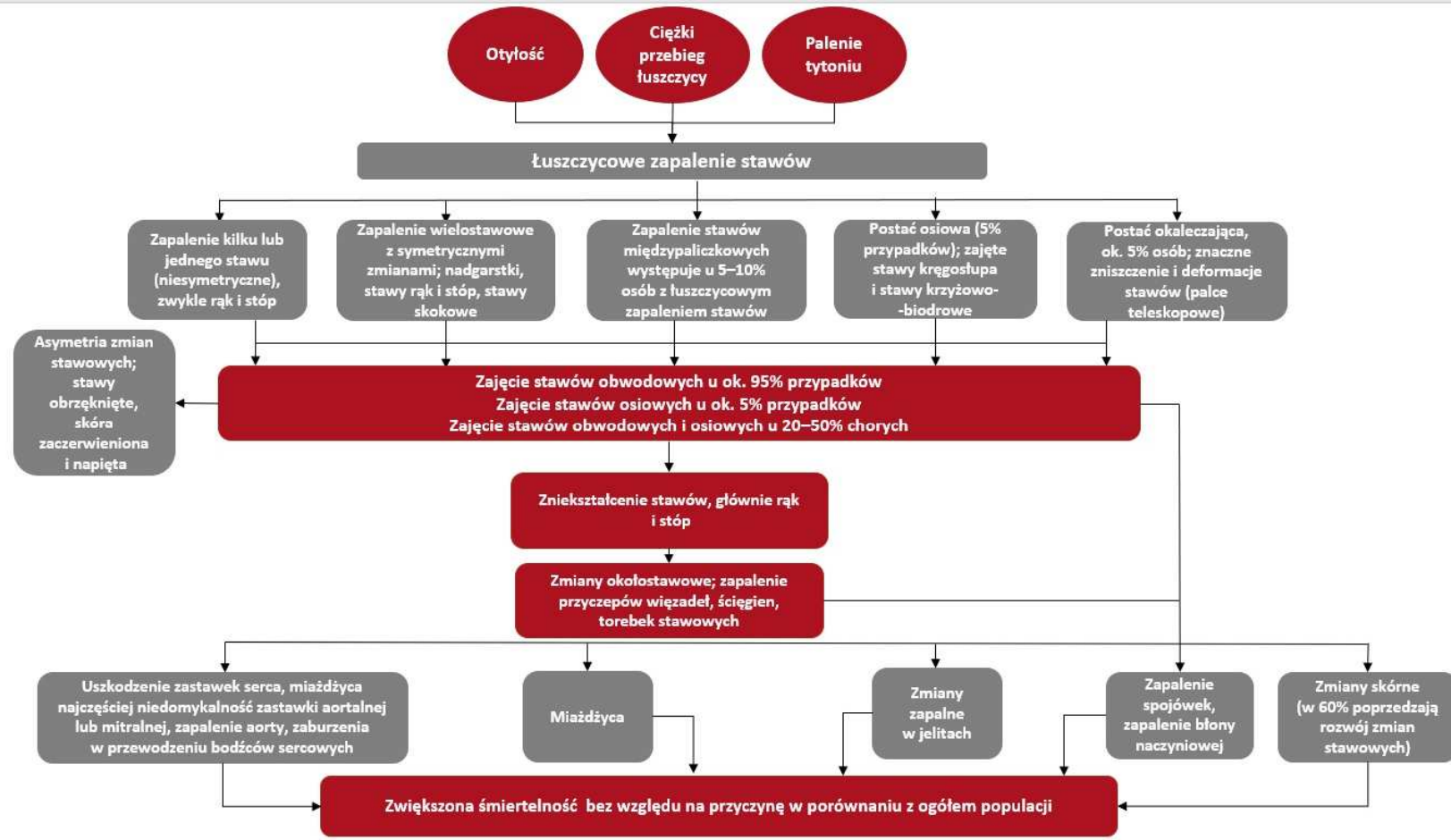
- osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), charakteryzująca się typowym asymetrycznym zapaleniem stawów krzyżowobiodrowych (ok. 5% chorych) [Tlustochowicz 2016, Ritchlin 2017].

W związku z tym, iż wszystkie wymienione powyżej postaci ŁZS mogą się na siebie nakładać, w 1994 roku zaproponowano podział łuszczycy stawowej na 3 podstawowe odmiany:

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

Poniższy schemat przedstawia naturalną historię ŁZS.

Rysunek 1.
Naturalna historia choroby – łuszczycowe zapalenie stawów



Źródło: opracowanie własne na podstawie Samoliński 2015 [Samoliński 2015]

3.3. Etiologia i patogeneza

Dokładna etiologia choroby nie jest w pełni poznana, jednak wskazuje się na wpływ czynników genetycznych na patogenezę choroby [Szczeklik 2022].

Choroba częściej występuje w rodzinie – niemal połowa chorych ma bliskiego krewnego z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów [Szczeklik 2022].

Stwierdzono również związek obecności antygenu HLA-Cw6 z występowaniem łuszczycowego zapalenia stawów. U około połowy chorych na ŁZS (40-60%), którzy najczęściej cierpią na postać osiową, zaobserwowano również obecność antygenu HLA-B27. U chorych z zajęciem stawów obwodowych z kolei zaobserwowano obecność antygenów HLA-B38 i HLA-B39 [Sokolik 2015].

Można wskazać różnorodne czynniki zewnętrzne, które przyczyniają się do wystąpienia ŁZS. Wśród nich wyróżniamy między innymi:

- urazy, które są kojarzone ze zjawiskiem Koebnera, polegającym na związkach między wystąpieniem urazu a chorobą;
- zakażenia wirusowe i bakteryjne, zwłaszcza paciorkowcowe, które mają tendencję do atakowania stawów, wcześniej narażonych na urazy. W przypadku zakażenia wirusem HIV można zaobserwować wzrost aktywności zmian łuszczycowych w skórze, a także w stawach, co sugeruje istotną rolę limfocytów pomocniczych T8 w powstawaniu choroby;
- stres inicjujący nieprawidłową odpowiedź układu immunologicznego;
- leki (m.in. sole litu, beta-blokery, leki przeciwmalaryczne) i inne substancje chemiczne [Szczeklik 2022, Talotta 2019].

Co więcej cytokiny prozapalne, w tym czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), odgrywają istotną rolę w patogenezie zmian chorobowych. W skórze i stawach najczęściej występującymi komórkami zapalnymi są limfocyty T, zwłaszcza komórki CD4+. Z kolei, komórki CD8+ są częściej lokalizowane na przyczepach ścięgniastych [Karczewski 2016, Gottlieb 2008].

Wskazuje się również, iż podobnie jak w przypadku innych chorób autoimmunologicznych interleukiny (IL) 12/23 odgrywają istotną rolę w patogenezie ŁZS. Dowody kliniczne sugerują, że aktywacja prozapalnych cytokin interleukiny IL-23 i IL-17 wyzwała rozwój ŁZS, a ponadto odkryto, że cytokiny te biorą udział w zapaleniu przyczepów ścięgniastych, częstym objawie ŁZS [Karczewski 2016, Tsukazaki 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Ze względu na brak specyficznych badań laboratoryjnych świadczących o ŁZS, rozpoznanie opiera się na ocenie klinicznej oraz na podstawie diagnostyki obrazowej [Ritchlin 2017, Sokolik 2015].

W celu rozpoznania ŁZS najczęściej stosuje się wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR o swoistości wynoszącej 98,7% i czułości na poziomie 91,4%. Kryteria CASPAR zostały ustalone dla chorych z przewlekłą chorobą, jednak badania wykazały, iż sprawdzają się one także w rozpoznaniu u chorych we wczesnym stadium choroby [Ritchlin 2017, Ocampo 2019].

W oparciu o kryteria CASPAR, rozpoznanie ŁZS u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych stwierdza się w przypadku uzyskania co najmniej 3 punktów w 5 kategoriach [Ritchlin 2017].

Kryteria CASPAR wraz z punktacją zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów (CASPAR)

Kryterium		Wyjaśnienie	Punkty
Łuszczyca	Obecnie	Obecna łuszczycowa choroba skóry lub skóry głowy potwierdzona oceną dermatologa lub reumatologa.	2
	Dodatni wywiad	Dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez chorego, lekarza rodzinnego, dermatologa lub reumatologa.	1
	Dodatni wywiad rodzinny	Udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia.	1
Zmiany łuszczycowe paznokci		Typowa łuszczycowa dystrofia paznokci (np. liza paznokcia, objaw napałka, bruzdkowanie lub hiperkeratoza) podczas badania fizykalnego.	1
Ujemny czynnik reumatoidalny		Wynik oceniany na podstawie zakresu referencyjnego w danym laboratorium. Oceniany za pomocą dowolnej metody (z wyłączeniem testu lateksowego), z preferencją dla testu ELISA lub nefelometrii.	1
Zapalenie palców (dactylitis)	Obecnie	Obrzęk całego palca widoczny podczas badania przedmiotowego.	1
	Dodatni wywiad rodzinny	Dodatni wywiad w kierunku <i>dactylitis</i> potwierdzony przez reumatologa.	1
Zmiany radiologiczne		Okolostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów widoczne na radiogramach dłoni lub stopy.	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie Ritchlin 2017, Tłustołowicz 2016, Sokolik 2015 [Ritchlin 2017, Tłustołowicz 2016, Sokolik 2015]

W rozpoznaniu ŁZS można wykorzystać również kryteria opracowane przez Bennetta. Kryterium obowiązkowe polega na pozytywnym wywiadzie dotyczącym łuszczycy skóry lub

paznokci, potwierdzonej klinicznie i towarzyszącej bólowi, obrzękowi tkanek miękkich lub ograniczeniu ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się przez 6 tygodni lub dłużej. Do kryteriów dodatkowych należą:

- obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wyłączając guzki Heberdena i Boucharda);
- *dactylitis*;
- asymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
- brak guzków reumatoidalnych;
- negatywny wynik testów na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
- nadżerkowe zapalenie małych stawów występujące w badaniach radiologicznych, bez objawów towarzyszącej osteoporozy (wyłączając postać nadżerkowej choroby zwyrodnieniowej rąk);
- obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub syndesmofitów, lub kostnienia okołokręgosłupowego widocznego w badaniach radiologicznych [Congi 2010].

W przypadku chorych z podejrzeniem postaci osiowej w celu rozpoznania wykonywane są badania obrazowe kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Mogą to być zarówno zdjęcia radiologiczne, jak i rezonans magnetyczny. Przy rozpoznawaniu choroby pomocne okazuje się również badanie ultrasonograficzne, które pozwala na stwierdzenie cech zapalenia w obrębie stawów oraz przyczepów ścięgniastych. W przypadku chorych prezentujących objawy zapalenia spojówek lub naczyńiówki oka, konieczne jest również badanie okulistyczne [Szczeklik 2022].

Do ustalenia rozpoznania może być potrzebne wykonanie szeregu badań, w tym:

- wywiad lekarski oraz badanie przedmiotowe;
- badania obrazowe, takie jak zdjęcia rentgenowskie stawów rąk i/lub stóp, innych zajętych stawów, a u chorych z zajęciem kręgosłupa, zdjęcia stawów krzyżowo-biodrowych (lub rezonans magnetyczny) i kręgosłupa oraz badania ultrasonograficzne;
- badania laboratoryjne, takie jak odczyn Biernackiego (OB.) i białko ostrej fazy (CRP), których podwyższona wartość świadczy o stanie zapalnym, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27;
- badanie płynu stawowego;
- konsultacja dermatologiczna (w przypadku wątpliwości co do rozpoznania) [Tłustołowicz 2016, Szczeklik 2022].

W ramach diagnostyki obrazowej ŁZS wykonuje się:

- RTG, które pozwala na zaobserwowanie charakterystycznych zmian, w tym jednostronnego zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych, asymetrycznych syndesmofitów (częściej parasyndesmofitów), zajęcia odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa, zmian w stawach międzypaliczkowych dłoni i stóp (nadżerki kostne, osteoliza) oraz asymetrię zajęcia stawów. W przypadku chorób reumatycznych, w zajętych chorobowo stawach brak osteopenii okołostawowej. Ponadto, skrócenie paliczków (palce teleskopowe) oraz ankyloza paliczków dystalnych dłoni i stóp mogą również wskazywać na chorobę;
- rezonans magnetyczny, który umożliwia rozpoznanie wczesnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych, takich jak obrzęk szpiku kostnego oraz nadżerki. Ponadto, wskazane jest przeprowadzenie badania w przypadku podejrzenia zapalenia przyczepów ścięgniastych;
- badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem techniki Dopplera mocy, które jest pomocne w rozpoznaniu zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych [Szczeklik 2022, Sokolik 2015].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Łuszczycowe zapalenie stawów może mieć zróżnicowany przebieg w zależności od zajęcia innych narządów i układu ruchu. Może objawiać się jedynie w jednej stawowej lokalizacji, np. jako nawracające zapalenie palca, lub dotyczyć wielu stawów. Częściej pojawia się u chorych z rozpoznaną łuszczycą lub jednocześnie z objawami skórnymi. Jednak zdarza się, że ŁZS rozwija się u osób bez widocznych objawów łuszczycy na skórze, co niekiedy utrudnia postawienie właściwego rozpoznania [Szczeklik 2022].

Choroba często manifestuje się różnymi objawami, pojawiającymi się w powtarzających się epizodach z nasilonymi symptomami, które następnie mogą ustępować całkowicie lub częściowo. W czasie dużego nasilenia ŁZS, choremu często towarzyszą objawy ogólne, np. uczucie zmęczenia, osłabienie, gorączka [Szczeklik 2022].

Kliniczny obraz ŁZS obejmuje wiele różnorodnych objawów. Oprócz bólu, sztywności i obrzęku stawów z ograniczeniem ruchomości, ŁZS wywołuje także objawy dotyczące przylegających struktur, takich jak ścięgna i kaletki maziowe. Charakterystycznym symptomem choroby są zapalenia przyczepów ścięgniastych, więzadeł lub torebek stawowych. Zwykle wywołują one ból i tkliwość, a ich lokalizacja obejmuje pięty, połączenie żeber z mostkiem i kręgosłup, ale może dotyczyć również wielu innych miejsc [Szczeklik 2022].

Jednym z najbardziej charakterystycznych objawów łuszczycowego zapalenia stawów jest zapalenie palca, które obejmuje wszystkie struktury palca, w tym stawy, ścięgna i tkankę podskórną. Ten rodzaj zapalenia powoduje charakterystyczny objaw "palca kielbaskowatego". Zajęty palec jest całkowicie poszerzony, bolesny oraz odstaje od innych palców, a skóra może być także zaczerwieniona [Szczeklik 2022].

Niewłaściwie leczone ŁZS prowadzi do powstawania deformacji stawów. Około 5% chorych cierpi na formę okaleczającą, w której występują tzw. palce teleskopowe, czyli skrócenie palców w wyniku zniszczenia kości [Szczeklik 2022].

Innym objawem towarzyszącym łuszczycowemu zapaleniu stawów może być dna moczanowa, która pojawia się zwłaszcza przy rozległych zmianach skórnych i zwiększa stężenie kwasu moczowego. Napad dny moczanowej może być trudny do odróżnienia od zaostrzenia ŁZS, a w celu potwierdzenia rozpoznania zleca się nakłucie stawu i pobranie płynu do badań [Szczeklik 2022].

Na podstawie występowania czynników takich jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców kielbaskowatych, zdefiniowano trzy podtypy ŁZS, różniące się stopniem zaawansowania choroby – postać łagodną, umiarkowaną i ciężką, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Postacie ŁZS w zależności od stopnia nasilenia choroby

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

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

W zapisach Programu lekowego B.35 w przypadku postaci obwodowej ŁZS (charakteryzującej się silnymi objawami zapalnymi w stawach obwodowych i przyczepach ścięgniastych), aktywna postać choroby musi zostać potwierdzona podczas dwóch wizyt u lekarza, których odstęp czasowy wynosi przynajmniej 4 tygodnie, przy braku zmian w tym okresie. Chorobę definiuje się jako aktywną postać obwodową, jeśli spełnia ona jedno z następujących alternatywnych kryteriów:

- wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:
 - wykrycie łącznie co najmniej 3 przypadków obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych, w tym ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych, podczas dwukrotnych pomiarów dokonanych w odstępie nie krótszym niż 4 tygodnie oraz

- wykrycie co najmniej 3 różnych tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa i rozciągnięć podszwowych) w dwóch kolejnych pomiarach wykonanych w co najmniej 4-tygodniowym odstępie oraz
- aktywność choroby w ogólnej ocenie chorego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- aktywność choroby w ogólnej ocenie lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ogólna ocena stanu choroby, w tym aktywności, ciężkości oraz dalszej prognozy choroby i aktywności zawodowej dokonana przez lekarza prowadzącego i drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, który posiada doświadczenie w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi. Według ich oceny, choroba wykazuje więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm lub
- wg DAS 28 – wartość $>3,2$ lub
- wg DAS – wartość $>2,4$;
- w przypadku chorych z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:
 - PASI >10 oraz
 - DLQI >10 oraz
 - BSA >10

Program dopuszcza kwalifikację chorych z zajęętą mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniastych niż określono powyżej [Obwieszczenie MZ].

W przypadku postaci osiowej (charakteryzującą się dominującym zajęciem stawów osiowych) chorzy z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzonym w badaniu RTG muszą wykazać się aktywną postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt kontrolnych u lekarza, przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Chorobę definiuje się jako aktywną, jeśli spełnia ona wszystkie poniższe kryteria:

- wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS ≥ 2 określona w dwukrotnych pomiarach przeprowadzonych w odstępach co najmniej 4 tygodni;
- ból kręgosłupa o wartości ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm określony w dwóch pomiarach, wykonanych z odstępem przynajmniej 4 tygodni;
- ogólna ocena stanu choroby, w tym aktywności, ciężkości oraz dalszej prognozy choroby i aktywności zawodowej dokonana przez lekarza prowadzącego i drugiego

lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, który posiada doświadczenie w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi. Według ich oceny, choroba wykazuje więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm [Obwieszczenie MZ].

Charakterystyczne dla ŁZS zmiany stawowe prowadzą do niepełnosprawności ruchowej, m.in. z powodu deformacji stawów. U chorych z ciężkim przebiegiem choroby, zwłaszcza ze współistnieniem postaci osiowej i obwodowej, już po kilku latach dochodzi do znacznych zaburzeń ruchowych związanych z deformacją stawów. Niemniej jednak, u chorych z łagodniejszym przebiegiem choroby, obserwuje się okresy zaostrzeń i poprawy jakości ich życia, przy stopniowo malejącej ruchomości stawów. Warto podkreślić, że choroba wpływa negatywnie na jakość życia chorych, a stopień upośledzenia może być większy niż w przypadku RZS, ze względu na równocześnie występujące zmiany skórne i stawowe [Szczeklik 2022].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Do czynników negatywnie wpływających na rokowanie należą:

- duża wartość OB lub zwiększone stężenie CRP w surowicy;
- postać wielostawowa (większa liczba stawów dotkniętych aktywnym stanem zapalnym) w porównaniu z jednostawową;
- obecność uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na podstawie radiogramów;
- nieskuteczność dotychczasowego leczenia;
- utrata sprawności i obniżenie jakości życia [Szczeklik 2022, Sokolik 2015, Krajewska-Wodarczyk 2012].

Dowody wskazują, że u chorych z ŁZS częściej niż w populacji ogólnej występują choroby współistniejące, w tym choroby układu krążenia, zapalenie stawów, depresja, nowotwory złośliwe, zespół metaboliczny, cukrzyca, otyłość i nadciśnienie [Skov 2019]. Wskaźnik śmiertelności z powodu chorób układu krążenia u chorych na ŁZS jest większy o 1,33 w porównaniu z populacją ogólną [Sokolik 2015].

Chorzy na ŁZS stanowią grupę podwyższonego ryzyka zachorowania na następujące choroby przewodu pokarmowego:

- niealkoholową marskość wątroby;
- stłuszczenie wątroby;

- chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC);
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG).

Oprócz tego, chorzy na ŁZS mogą być narażeni również na inne problemy zdrowotne, w tym na zwłóknienie płuc [Sokolik 2015].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba, która charakteryzuje się dużą heterogenicznością objawów. W jej przebiegu mogą pojawić się zarówno symptomy stawowe, jak i pozastawowe, takie jak na przykład zapalenie palców czy przyczepów ścięgniastych. W związku z tym, kompleksowa ocena aktywności choroby wymaga ostrożnego uwzględnienia różnych grup objawów i ich stopnia zaawansowania [Tucker 2019, Gialouri 2021, Coates 2017].

Ocena stopnia aktywności choroby powinna być przeprowadzana z uwzględnieniem oceny parametrów, takich jak:

- stawy obwodowe – odbywa się zwykle z wykorzystaniem kryteriów ACR – kryteriów odpowiedzi na leczenie określonych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne;
- łuszczycowe zmiany w obrębie skóry i paznokci – oceniane np. w skali PASI (skala oceny stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi);
- zapalenie palców;
- zapalenie przyczepów ścięgniastych;
- stopień nasilenia dolegliwości bólowych – odbywa się z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej VAS;
- ogólna aktywność choroby – dokonywana przez chorego i lekarza z wykorzystaniem skali VAS;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia – odbywa się z wykorzystaniem kwestionariusza HAQ-DI (kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności);
- stopień nasilenia zmęczenia – oceniany np. w skali FACIT-F (ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena dot. oceny zmęczenia) [Tucker 2019, Gialouri 2021, Wong 2012].

Skale i kwestionariusze stosowane u chorych na ŁZS w celu monitorowania przebiegu choroby oraz oceny skuteczności stosowanego leczenia przedstawiono szczegółowo w załączniku 9.1.

W Programie lekowym B.35 określono, iż monitorowanie leczenia powinno obejmować określone działania tj.:

- monitorowanie terapii – po 3 miesiącach (\pm 1 miesiąc) i 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
 - morfologię krwi, a w przypadku chorych kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;
 - OB;
 - stężenie CRP;
 - stężenie kreatyniny w surowicy;
 - AspAT i AIAT;
 - stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u chorych kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.

Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (\pm 1 miesiąc) [Obwieszczenie MZ].

Ponadto istotne jest aby u chorych regularnie poddawać kontroli masę ciała, wartości ciśnienia tętniczego, gospodarkę lipidową, stężenie glukozy oraz stężenie kwasu moczowego [Sokolik 2015].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Łuszczycowe zapalenie stawów występuje u około 1/3 osób cierpiących na łuszczycę, która sama z kolei dotyka od 1 do 2% populacji ogólnej. Choroba ta zazwyczaj pojawia się między 30. a 50. rokiem życia, ale może także dotknąć osoby młodsze lub starsze [Szczeklik 2022]. Na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa obejmującego 28 badań opublikowanych w latach 2007-2015 częstość występowania ŁZS oszacowano na 8,3 na 100 tys. osobolat [Scotti 2018].

Większość badań wykazuje, że częstość występowania ŁZS jest podobna u mężczyzn i kobiet i wynosi 1:1,3. Jednak, w przypadku postaci choroby, która charakteryzuje się zajęciem stawów kręgosłupa, częściej rozwija się u mężczyzn niż u kobiet (3:1), natomiast w postaci przypominającej RZS – częściej u kobiet. Z kolei, szczyt zachorowań, podobnie jak w RZS, przypada na okres między 20. a 40. rokiem życia. U około 70% chorych zmiany skórne

pojawiają się wcześniej niż stawowe (około 10 lat przed wystąpieniem objawów zapalenia stawów), u 11-15% zmiany skórne i stawowe występują równolegle, a u około 15% zmiany stawowe pojawiają się przed wystąpieniem zmian skórnych [Szczeklik 2022, Sokolik 2015].

Istnieją dowody wskazujące na brak istotnie zwiększonego ryzyka śmiertelności u chorych z ŁZS w porównaniu z populacją ogólną. Duże badanie kohortowe obejmujące 8706 chorych z ŁZS przeprowadzone w Wielkiej Brytanii nie wykazało zwiększonej śmiertelności u tych chorych. Ryzyko zgonu w grupie chorych z ŁZS nie wzrosło w porównaniu z populacją ogólną po uwzględnieniu wieku i płci, zarówno u osób przyjmujących, jak i nieprzyjmujących LMPCh [Ogdie 2014]. Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Kanadzie wykazało porównywalne wskaźniki śmiertelności wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, jak w populacji ogólnej [Elalouf 2020].

Nie istnieją dokładne dane na temat chorobowości lub zapadalności na ŁZS w Polsce. Niemniej jednak, według szacunków, zachorowalność na tę chorobę na świecie wynosi od 0,02 do 0,2%. W Rekomendacji nr 85/2021 z dnia 9 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wskazano, że *brak jest dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się dostępnych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.*

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Pomimo różnic w patofizjologii poszczególnych spondyloartropatii, obciążenie chorobą powodowane przez ŁZS jest ogólnie uważane za porównywalne z RZS i ZZSK [de Vlam 2021].

Obciążenie chorobą w łuszczycowym zapaleniu stawów jest bardzo duże i wpływa na jakość życia chorych. Ból stawów i ograniczenie ruchomości wpływają na codzienne czynności, takie jak poruszanie się, wstawanie, chodzenie. Chorzy często odczuwają zmęczenie i osłabienie, a także mają trudności ze snem [Tillett 2020, Gudu 2018, Ritchlin 2017].

W niektórych przypadkach, choroba może prowadzić do deformacji stawów i trwałych uszkodzeń, co może skutkować niepełnosprawnością. Ponadto, chorzy z łuszczycowym

zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko innych chorób autoimmunologicznych i chorób sercowo-naczyniowych [Sokolik 2015, Coates 2017, Ogdie 2015].

W porównaniu z populacją ogólną chorzy na ŁZS borykają się istotnie gorszym samopoczuciem psychicznym. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w grupie 20 chorych na ŁZS we Włoszech odnotowano istotnie niższe wyniki w domenach kwestionariusza SF-36 „funkcje społeczne” i „ograniczenia ról z powodu problemów emocjonalnych” w porównaniu z populacją ogólną (odpowiednio 63,0 vs 78,8 i 43,0 vs 78,7, $p < 0,05$ dla obu) [Picchianti-Diamanti 2010]. Poza gorszym ogólnym stanem zdrowia psychicznego, w greckim badaniu obserwacyjnym 83 chorych z ŁZS odnotowano wysoką częstość występowania depresji (21,7%), zwłaszcza wśród chorych z zapaleniem wielostawowym obejmującym ≥ 5 stawów (36,7%) [Kotsis 2012].

Ponadto, chorzy na ŁZS wykazują niższą produktywność w pracy w porównaniu do osób zdrowych. Jest to dodatkowe obciążenie ekonomiczne, obok kosztów związanych z leczeniem [Husni 2017].

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba, która ma nie tylko wpływ na samych chorych, ale również na ich otoczenie, w tym na rodzinę. Osoby, które cierpią na tę chorobę, często potrzebują pomocy swoich bliskich, co może wpłynąć na ich zdolność do wykonywania pracy zawodowej [Malinowski 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na ŁZS przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 9.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 9 dokumentów, z czego 1 dokument to polskie zalecenia.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
EULAR	2024 [EULAR 2024]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą terapii farmakologicznych
GRAPPA	2022 [GRAPPA 2022]	Leczenie chorych na ŁZS
BSR	2022 [BSR 2022]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą biologicznych i ukierunkowanych LMPCh
SFR	2022 [SFR 2022]	Zalecenia dotyczące codziennego postępowania z chorymi ze spondyloartropatią, w tym ŁZS
BrSR	2020 [BrSR 2020]	Leczenie chorych na ŁZS
ACR NPF	2018 [ACR NPF 2018]	Leczenie chorych na ŁZS
SSR	2018 [SSR 2018]	Leczenie chorych na ŁZS
SIR	2017 [SIR 2017]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą leków biologicznych i innych nowych terapii
Zalecenia polskie Tłustołowicz ³	2016 [Tłustołowicz 2016]	Łuszczykowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Leczenie chorych na ŁZS ma na celu poprawę jakości życia chorego poprzez kontrolowanie objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, przywracanie funkcji i normalizację udziału w życiu społecznym. Głównym celem leczenia jest uzyskanie remisji, czyli braku objawów klinicznych i dowodów laboratoryjnych na aktywność choroby zapalnej. Alternatywnie, szczególnie w przypadku chorych z długotrwałą chorobą, celem terapii jest osiągnięcie minimalnej lub niskiej aktywności choroby.

Leczenie ŁZS powinno być oparte na wspólnej decyzji chorego i lekarza reumatologa oraz dostosowane do indywidualnych potrzeb każdego chorego. Przy wyborze terapii należy

² ACR NPF, ang. *The American College of Rheumatology (ACR) and the National Psoriasis Foundation* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy; SSR, ang. *Spanish Society of Rheumatology* – hiszpańskie towarzystwo reumatologiczne; SIR, ang. *Italian Society of Rheumatology* – włoskie towarzystwo reumatologiczne; EULAR, ang. *European League Against Rheumatism* – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi; BrSR, ang. *Brazilian Society of Rheumatology* – brazylijskie stowarzyszenie reumatologiczne; SFR, ang. *French Society for Rheumatology* – francuskie towarzystwo reumatologiczne, BSR, ang. *British Society for Rheumatology* – brytyjskie stowarzyszenie reumatologiczne

³Zalecenia polskie oparto na wytycznych EULAR

uwzględnić skuteczność i bezpieczeństwo leku oraz koszt leczenia. Odpowiedni sposób leczenia zależy od wielu czynników, takich jak aktywność choroby, stopień uszkodzenia stawów i wcześniej stosowane terapie. Należy również wziąć pod uwagę objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące. Niezwykle ważne jest zapobieganie powikłaniom ŁZS, szczególnie w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego. Regularna ocena efektów leczenia i dostosowanie terapii w razie potrzeby są kluczowe w monitorowaniu postępu choroby.

Wytyczne dotyczące leczenia ŁZS, które zostały opublikowane w latach 2016-2024, w tym również polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne, zalecają stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jako pierwszej linii terapii u chorych z rozpoznany aktywnym stanem choroby (osiowa postać ŁZS). NLPZ okazują się skuteczne w łagodzeniu objawów bólowych stawów, szczególnie w przypadku łagodnego przebiegu choroby. Jednakże, ze względu na możliwe działania niepożądane, konieczne jest zachowanie ostrożności przy stosowaniu leków z tej grupy. Zgodnie z wytycznymi BSR 2022, lekarz powinien wybrać odpowiedni lek NLPZ, biorąc pod uwagę różne czynniki, takie jak obecność innych chorób oraz preferencje chorego.

Warto rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) jako leczenie uzupełniające. Można je podać układowo lub w postaci wstrzyknięć do pojedynczych stawów obwodowych. Należy pamiętać, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę oraz ograniczyć czas ich podawania do minimum, w celu uniknięcia działań niepożądanych.

Jeśli po 3-6 miesiącach stosowania NLPZ z ewentualnym dodatkiem GKS, nie udało się osiągnąć niskiej aktywności choroby lub wystąpiły działania niepożądane, zaleca się zastosowanie klasycznych, syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh). W przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych lub potrzeby poprawy jakości życia i funkcjonowania chorego, ksLMPCh może być stosowany wcześniej. Metotreksat (MTX) jest często wybieranym lekiem pierwszego rzutu, jednak w przypadku przeciwwskazań można zastosować leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę A. Należy jednak pamiętać o ich toksyczności. Sole złota i azatiopryna mogą być stosowane w niektórych przypadkach, ale ich wpływ na zmiany skórne jest zwykle mniejszy. W przypadku nieskuteczności pierwszego leku z grupy ksLMPCh, u chorych bez niekorzystnych czynników prognostycznych zalecana jest terapia skojarzona lub zastosowanie innego leku z tej grupy.

W przypadku chorych, u których leczenie ksLMPCh okazało się nieskuteczne lub u osób z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi po pierwszym zastosowaniu ksLMPCh, zaleca

się wdrożenie terapii bLMPCh. W skład leków blokujących czynnik martwicy nowotworu TNF wchodzi etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz certolizumab pegol. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ksLMPCh, również należy rozważyć zastosowanie terapii blokującej TNF. Jeśli leczenie bLMPCh nie przyniesie odpowiedniego efektu, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym na inny inhibitor TNF. W przypadku osób z zapaleniem stawów obwodowych, którzy nie uzyskali poprawy po co najmniej jednym leku przeciwbólowym z grupy ksLMPCh, a inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć terapię bLMPCh ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab). W wytycznych nie został wymieniony bimekizumab ze względu na jego rejestrację po publikacji dokumentu. W przypadku chorych z zapaleniem stawów obwodowych, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na co najmniej jeden ksLMPCh, a bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć zastosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh, takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4) – apremilast.

W wytycznych GRAPPA zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jako pierwszej linii terapii u chorych z rozpoznaną chorobą aktywną. Leczenie ksLMPCh należy rozważyć w przypadku braku skuteczności NLPZ i leczenia miejscowego, jednakże u chorych, u których występują przede wszystkim objawy osiowe i nie reagują oni na leczenie objawowe, ksLMPCh (MTX, leflunomid i sulfasalazyna) nie są one wskazane. U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh, bądź u których odpowiedź na leczenie jest niewystraszająca, zaleca się stosowanie ksLMPCh. Leczenie bLMPCh powinno się wdrożyć u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na ksLMPCh lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Preferowanymi lekami 1. linii są inhibitory TNF-alfa, a także inhibitory JAK, inhibitory IL-12/23 IL-17, lub apremilast. Leki te będą zalecane ponadto chorym z łuszczycą plackowatą lub łuszczycą paznokci, a także zapaleniem palców, zapaleniem przyczepów ścięgniastych czy zapaleniem błony naczyniowej oka (ang. *uveitis*), a także z towarzyszącą ChLC czy WZJG. U osób z aktywnym ŁZS, rozpoczynających leczenie bLMPCh, rutynowe jednoczesne stosowanie ksLMPCh nie jest wymagane, ale może zmaksymalizować skuteczność leczenia chorób skóry, nieswoistych zapaleń jelit lub zapalenia błony naczyniowej oka i/lub wpłynąć na poprawę trwałości uzyskanych efektów zdrowotnych przy stosowaniu inhibitorów TNF-alfa. U chorych z ciężką lub zlokalizowaną łuszczycą związaną ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub wysokim poziomem stresu, należy pamiętać, że inhibitory IL-17 i IL23 mają lepszą skuteczność niż inhibitory TNF-alfa. U chorych z łagodną postacią choroby i niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh, u których ani bLMPCh ani inhibitor

kinaz janusowych (JAK) nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie PDE-4. W łagodzeniu objawów ŁZS znajdują zastosowanie ponadto GKS, retinoidy, leki immunosupresyjne czy inhibitory kalcyneuryny. U większości chorych ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami nie jest uzasadniona. Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów.

W wytycznych klinicznych ACR/NPFG 2018 zaleca się natomiast zastosowanie inhibitorów TNF u chorych dotkniętych ŁZS, którzy nie byli wcześniej leczeni. W przypadku chorych z aktywną postacią choroby o nasileniu innym niż ciężkie, którzy nie korzystali wcześniej z leczenia, wskazuje się na metotreksat (preferowany) lub apremilast jako leki I linii (chorzy preferujący leki doustne, chorzy obawiający się lub z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF). W przypadku chorych bez łuszczycy o ciężkim nasileniu, preferujących leki doustne, obawiających się rozpoczęcia terapii inhibitorami TNF lub mających przeciwwskazania do takiego leczenia, metotreksat lub apremilast mogą być stosowane jako I linia leczenia. Chorzy z aktywną postacią choroby o nasileniu ciężkim lub przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami TNF, preferujący rzadsze podawanie leków, lub chorzy z chorobą zapalną jelit, mogą otrzymać warunkowo leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (ustekinumab) lub IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab - w wytycznych nie został wymieniony bimekizumab ze względu na jego rejestrację po publikacji dokumentu) jako I linię leczenia. Leki z grupy inhibitorów IL-17 są preferowane w pierwszej kolejności. Leczenie należy rozpocząć od metotreksatu, warunkowo NLPZ mogą być stosowane jako I linia leczenia (zamiast metotreksatu) u chorych z aktywną postacią choroby o nasileniu innym niż ciężkie oraz bez łuszczycy o ciężkim nasileniu, z uwzględnieniem ryzyka toksyczności w obrębie wątroby.

W przypadku chorych z aktywną postacią ŁZS, którzy pomimo stosowania inhibitora TNF w monoterapii, nie odnotowują poprawy zgodnie z wytycznymi klinicznymi ACR/NPFG 2018, zaleca się zmianę terapii na inny inhibitor TNF. Nowy lek powinien być w pierwszej kolejności podawany samodzielnie, a nie w połączeniu z metotreksatem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych inhibitorów TNF lub braku skuteczności leczenia, można rozważyć stosowanie leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17. Preferowane jest zastosowanie leku ukierunkowanego na szlak IL-17, a takie leki należy początkowo stosować samodzielnie, bez metotreksatu. W przypadku chorych z aktywną postacią ŁZS, którzy stosują inhibitor TNF w połączeniu z metotreksatem, zaleca się zmianę terapii na inny inhibitor TNF w połączeniu z metotreksatem. Leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 również mogą być stosowane z metotreksatem u takich chorych, ale preferowane jest stosowanie ich

w monoterapii. W przypadku braku skuteczności leczenia lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17, zaleca się wdrożenie inhibitora TNF. W przypadku chorych z przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów TNF, można rozważyć leczenie lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17 jako alternatywę.

W wytycznych SFR 2022 leczenie ksLMPCh należy rozważyć w przypadku braku skuteczności NLPZ i leczenia miejscowego [SFR 2022].

Zgodnie z zaleceniami BrSR 2020, w przypadku chorych z ŁZS oraz obwodowym zapaleniem stawów, u których choroba nadal jest aktywna po co najmniej 3 miesiącach stosowania ksLMPCh (najlepiej MTX), oraz u chorych, u których choroba pozostaje aktywna pomimo podawania pełnej dawki dwóch klas NLPZ przez co najmniej 30 dni (postać osiowa ŁZS), zaleca się wprowadzenie leczenia bLMPCh [BrSR 2020].

W zaleceniach BrSR 2020 dotyczących leczenia zapalenia stawów obwodowych, zapalenia palców oraz zapalenia przyczepów ścięgnistych, zaleca się stosowanie jednego z poniższych leków: inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab oraz infliksymab), inhibitory IL-17 (iksekizumab i sekukinumab), inhibitory IL-17/IL-12/23 (ustekinumab) oraz inhibitory IL-23 (guselkumab). W przypadku gdy chory preferuje leki doustne lub występują przeciwwskazania do przyjmowania leków w postaci wstrzyknięć, można rozważyć stosowanie tofacytynibu [BrSR 2020]. W wytycznych tych nie został wymieniony bimekizumab ze względu na jego rejestrację już po publikacji dokumentu.

W wytycznych BSR 2022 chorym z aktywnym obwodowym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy zaproponować IL12/23, IL17, IL23 lub anty-TNF, natomiast u chorych z aktywnym łuszczykowym zapaleniem palców, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. leczenie za pomocą anty-TNF [BSR 2022].

Należy pamiętać, że pełne leczenie chorego powinno obejmować również interwencje nefarmakologiczne, takie jak: terapię zajęciową, rzucenie palenia, redukcję masy ciała, masaże oraz ćwiczenia fizyczne.

Wytyczne EULAR 2024 zalecają stosowanie inhibitora IL-17A/F (bimekizumab) w przypadku chorych z klinicznie istotną chorobą osiową, gdzie odpowiedź na zastosowane leczenie za pomocą NLPZ było niewystarczające oraz u chorych w przypadku klinicznie istotnego zajęcia skóry [EULAR 2024].

Te z wytycznych, które zostały opublikowane przed 2023 rokiem nie przedstawiają bimekizumabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu chorych na ŁZS, gdyż zarejestrowany został w 2023 roku, jednak zalecają leczenie inhibitorami IL-17, jako jedną z preferowanych terapii. Mechanizm działania bimekizumabu opisany w ChPL Bimzelx® wskazuje, iż lek ten wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem zarówno z cytokinami IL-17A, jak i z IL-17F i IL-17A/F. Interleukiny 17A i 17F współdziałają i wykazują synergję z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. W modelach *in vitro* wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z objawami łuszczycowymi, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A [ChPL Bimzelx®].

Szczegółowy opis zaleceń obejmujących leczenie LMPCh przedstawiono w tabeli poniżej. Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji dotyczące stosowania NLPZ i glikokortykosteroidów przedstawiono w rozdziale 9.2.

Tabela 4.
Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
KLASYCZNE SYNTETYCZNE LMPCh (ksLMPCh)		
GRAPPA 2022	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie ksLMPCh, z wyjątkiem cyklosporyny [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się leczenie za pomocą ksLMPCh [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh nie zaleca się stosowania ksLMPCh [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą MTX [siła rekomendacji: warunkowa]. Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia innymi ksLMPCh.</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą MTX [siła rekomendacji: warunkowa]. Nie zaleca się leczenia za pomocą innych ksLMPCh [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z łuszczycą plackowatą zaleca się leczenie za pomocą MTX, cyklosporyny, estrów kwasu fumarowego [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z łuszczycą paznokci zaleca się leczenie za pomocą MTX, cyklosporyny lub leflunomidu [siła rekomendacji: warunkowa]. Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia miejscowego za pomocą cyklosporyny.</p> <p>U chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub WZJG zaleca się leczenie za pomocą MTX [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka (ang. <i>uveitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą MTX lub cyklosporyny [siła rekomendacji: warunkowa]. Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia innymi ksLMPCh.</p>	<p style="text-align: center;">Metotreksat</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu C (Załącznik C 41) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz nowotworach złośliwych. Wskazania pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL,</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu, bezpłatny</p> <p style="text-align: center;">Sulfasalazyna</p> <p>Finansowanie w ramach wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Wskazania pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt lub 30%</p> <p style="text-align: center;">Cyklosporyna</p> <p>Finansowanie w ramach wykazu C (załącznik C.10) oraz w wykazie A we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku</p>
BSR 2022	<p>U osób z aktywnym ŁZS, rozpoczynających leczenie bLMPCh, rutynowe jednoczesne stosowanie ksLMPCh nie jest wymagane, ale równoczesne leczenie może zmaksymalizować skuteczności w leczeniu chorób skóry, nieswoistych zapaleń jelit lub zapalenia błony naczyniowej oka i/lub poprawę trwałości przy stosowaniu anty-TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 97%].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
SFR 2022	<p>U chorych, u których występują przede wszystkim objawy osiowe i nie reagują na leczenie objawowe, ksLMPCh (MTX, leflunomid i sulfasalazyna) nie są wskazane [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,7].</p> <p>Leczenie ksLMPCh należy rozważyć w przypadku braku skuteczności NLPZ i leczenia miejscowego [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,0].</p> <p>MTX nie należy stosować rutynowo z terapiami celowanymi [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 8,7].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub palców, niereagujących na leczenie objawowe nie zaleca się stosowania ksLMPCh celowanych [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,2].</p>	<p>życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt lub bezpłatny</p>
BrSR 2020	<p>Stosowanie MTX jest zalecane jako pierwsza opcja wyboru spośród ksLMPCh w leczeniu chorych z zajętej stawami obwodowymi i skóry w przebiegu ŁZS [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,93], najlepiej w dawkach wyższych niż 15 mg/tydzień oraz w postaci podskórnej [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,93].</p> <p>W przypadku braku dostępności MTX, u chorych z obwodowym ŁZS należy zastosować cyklosporynę, leflunomid lub sulfasalazynę [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2B; stopień zgodności 0,93].</p> <p>Brak obecnie wystarczających dowodów naukowych, które uzasadniłyby stosowanie ksLMPCh w postaci osiowej. Jednocześnie, istnieją ograniczone dowody naukowe, które potwierdzają skuteczność tych leków w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych [siła rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,89].</p> <p>Brakuje dowodów świadczących o zwiększonej skuteczności leczenia lub zwiększonym przeżyciu w efekcie jednoczesnego stosowania ksLMPCh i inhibitorów TNF-alfa lub ukierunkowanych syntetycznych MPCh [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,97].</p> <p>Brak wystarczających dowodów, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów TNF-alfa lub ukierunkowanych syntetycznych MPCh razem z ksLMPCh prowadzi do zwiększonej skuteczności leczenia lub dłuższego czasu przeżycia.</p>	<p>Leflunomid</p> <p>Finansowanie w ramach wykazu A w aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów. Wskazanie pozarejestrycyjne: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Sole złota</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Produkt leczniczy Tauredon® (aurotiojabłczan sodu) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [UWPLDORP]</p>
EULAR 2024	<p>U chorych z zapaleniem wielostawowym lub zapaleniem jednostawowym/ kilkustawowym, z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak uszkodzenie strukturalne, podwyższone stężenie białek ostrej fazy, zapalenie palców lub zajęcie paznokci, należy jak najszybciej rozpocząć leczenie ksLMPCh. U chorych z klinicznie istotnym zajęciem skóry preferowany jest MTX [Siła dowodu 1b/4; Poziom rekomendacji B/C].</p>	<p>Azatiopryna</p> <p>Finansowanie w ramach wykazu A we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
ACR/NPFG 2018	<p>ksLMPCh tj. MTX (leczenie z wyboru), sulfasalazynę, cyklosporynę i leflunomid można zastosować jako 1. linię leczenia u nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych bez łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki doustne, chorych obawiających się oraz z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF [rekomendacja warunkowa w oparciu o dowody niskiej jakości]. Leki te powinny być wdrożone przed rozpoczęciem terapii lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba można wdrożyć inny lek z grupy ksLMPCh (zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub lekami ukierunkowanymi na szlaki IL-12/23 lub IL-17), w przypadku chorych, którzy preferują leki podawane doustnie lub chorych bez oznak ŁZS o ciężkim stopniu nasilenia oraz chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami TNF [umiarkowana/niska jakość dowodów]. Zaleca się zmianę terapii na inny lek z grupy ksLMPCh zamiast dodania kolejnego ksLMPCh do już stosowanego [dowody niskiej jakości].</p>	<p>decyzji oraz nowotworach złośliwych. Wskazania pozarejestacyjne: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL – z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL</p>
SSR 2018	<p>Wczesne zastosowanie ksLMPCh wskazane jest u chorych na ŁZS, zwłaszcza w przypadku niekorzystnych czynników prognostycznych, w celu poprawy objawów, funkcjonowania oraz jakości życia [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p> <p>MTX, leflunomid oraz sulfasalazynę zaleca się w 1. linii leczenia u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C]. MTX stanowi lek pierwszego wyboru [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p> <p>KsLMPCh nie są wskazane u chorych z dominującą postacią osiową choroby [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p>	<p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu</p>
Tlustochowicz 2016	<p>ksLMPCh zaleca się w przypadku braku osiągnięcia niskiej aktywności choroby po 3-6 miesiącach stosowania NLPZ (+/- GKS) lub wystąpienia działań niepożądanych tych leków. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, zwłaszcza z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą ksLMPCh.</p> <p>Preferowany jest MTX, który powinien być stosowany doustnie lub podskórnie w skutecznej dawce, zazwyczaj mieszczącej się w zakresie 15-25 mg/tydzień. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX, podać należy leflunomid, sulfasalazynę lub cyklosporynę A (z uwzględnieniem jej toksyczności). W niektórych przypadkach stosowane mogą być sole złota i azatiopryna. Ich wpływ na zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3-6 miesiącach, leczenie należy kontynuować. Można także rozważyć leczenie skojarzone ksLMPCh.</p>	
BIOLOGICZNE LMPCh (bLMPCh) – INHIBITORY TNF-alfa		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
GRAPPA 2022	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z łuszczycą plackowatą lub łuszczycą paznokci zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub WZJG zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF, z wyjątkiem ETA (brak rekomendacji ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność) [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka (ang. <i>uveitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: warunkowa]. Nie zaleca się leczenia za pomocą ETA [siła rekomendacji: warunkowa].</p>	<p>Adalimumab</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Etanercept</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Certolizumab pegol</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Golimumab</p>
BSR 2022	<p>U chorych z aktywną postacią ŁZS z obwodowym zapaleniem stawów (zdefiniowanym jako ≥ 3 tkliwe i 3 obrzęknięte stawy lub chorzy z mniejszą liczbą zajętych stawów i złymi markerami prognostycznymi lub poważnym wpływem choroby zdefiniowanym jako zajęte ≥ 2 domeny, zajęcie pozastawowe lub upośledzona jakość życia), z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją jednego ksLMPCh, należy rozważyć leczenie za pomocą bLMPCh [siła dowodu 2A, stopień zgodności 98%].</p> <p>Chorym z aktywnym obwodowym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy zaproponować m.in. leczenie za pomocą anti-TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 94%].</p> <p>Wybierając terapię, należy rozważyć zastosowanie anti-TNF, IL17 lub UPA przed IL12/23, IL23, PDE4 i CTLA4-Ig [siła dowodu: 2B, stopień zgodności: 88%].</p> <p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. anti-TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 91%].</p>	<p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Infliksymab</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem palców, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. anti-TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 92%].</p> <p>U chorych z aktywną osiową postacią łuszczycy, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ≥ 2 NLPZ, należy podać m.in. dowolny anti-TNF [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 92%].</p> <p>W obecności łuszczycy i/lub łuszczycy paznokci można zastosować wszystkie dostępne bLMPCh. Preferowane leczenie obejmuje m.in. anti-TNF [siła dowodu: 1a; stopień zgodności: 93%].</p> <p>W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka zagrażającego narządom wzroku o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub wielokrotnych nawrotów należy rozważyć zastosowanie adalimumabu lub innego przeciwciała monoklonalnego anti-TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 97%].</p> <p>W przypadku współistniejącej ChLC lub WZJG należy rozważyć leczenie m.in. ADA, INF [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 93%].</p> <p>W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji bLMPCh, można zastosować leczenie z użyciem innego bLMPCh [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 94%].</p>	
SFR 2022	<p>U chorych, którzy nie reagują na konwencjonalne leczenie lub mają uszkodzenia strukturalne, aktywną chorobę IBD lub oporne/nawracające zapalenie błony naczyniowej oka, należy rozważyć terapię celowaną [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,7]. Preferowanym sposobem leczenia jest anti-TNF [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,3].</p> <p>W przypadku terapii celowanej preferowanymi lekami 1. linii są m.in. inhibitory TNF [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,0].</p> <p>W przypadku towarzyszących objawów osiowych preferowanymi terapiami są m. in. inhibitory anti-TNF [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,2].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych definitywnie przypisanym SpA lub zapaleniem palców, nieodpowiadającym na leczenie objawowe należy zastosować terapię celowaną m.in. anti-TNF [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,5].</p> <p>We wszystkich typach klinicznych, u chorych, którzy osiągnęli remisję choroby lub niski poziom aktywności przez co najmniej 6 miesięcy podczas terapii biologicznej, można rozważyć stopniowe zwiększanie odstępów między kolejnymi dawkami lub zmniejszanie dawki [siła rekomendacji: B, stopień zgodności: 9.6].</p>	
BrSR 2020	<p>Stosowanie bLMPCh należy rozpocząć u chorych z ŁZS i obwodowym zapaleniem stawów, z aktywną chorobą, pomimo stosowania ksLMPCh (zwłaszcza MTX) przez ≥ 3 miesiące [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,95].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Stosowanie bLMPCh zaleca się u chorych z ŁZS i objawami osiowymi, z aktywną chorobą pomimo stosowania 2 klas NLPZ w pełnej dawce (przez ≥30 dni) [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,92].</p> <p>W leczeniu zapalenia stawów obwodowych, zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgniętych zaleca się stosowanie któregośkolwiek z następujących leków: inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infiksymbab) [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Wybierając lek należy wziąć pod uwagę preferencje chorego, współistniejące stany kliniczne, historię stanu zdrowia, koszt terapii, dostępność w systemie ochrony zdrowia oraz obecność pozastawowych objawów ŁZS [siła rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,99].</p> <p>U chorych z objawami osiowymi preferuje się stosowanie inhibitorów TNF [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>U chorych dodatkowo z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,99].</p> <p>U chorych z jednocześnie współistniejącą czynną ChLC rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol) [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>U chorych ze współistniejącym czynnym WZJG preferowane jest stosowanie inhibitorów TNF-alfa (adalimumab, golimumab) [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Przed zastosowaniem któregośkolwiek z bLMPCH zaleca się badanie przesiewowe oraz leczenie czynnej gruźlicy i utajonej gruźlicy [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Nie zaleca się stosowania inhibitorów TNF-alfa u chorych z jednocześnie występującą chorobą demielinizacyjną lub niewydolnością serca klasy III lub IV [siła rekomendacji: C; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Leki biologiczne stosowane w leczeniu ŁZS mają podobne profile bezpieczeństwa, dlatego też przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę charakterystykę cytokin, które mają ulec zahamowaniu w wyniku leczenia [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,96].</p> <p>W przypadku stosowania inhibitorów TNF-alfa zalecane jest jednoczesne stosowanie MTX w celu wydłużenia przeżycia chorych, pomimo braku dowodów na zwiększoną skuteczność [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: *2B**1B; stopień zgodności: 0,88].</p>	
EULAR 2024	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na ≥1 ksLMPCh leczenie należy rozpocząć od bLMPCh [Siła dowodu: 1A; Poziom rekomendacji: A].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych z jednoznacznym zapaleniem przyczepów ścięgniętych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS, należy rozważyć leczenie za pomocą bLMPCh [Siła dowodu 1 b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio na bLMPCh lub inhibitor JAK lub ich nie tolerują, należy wziąć pod uwagę przejście na inny bLMPCh lub inhibitor JAK [Siła dowodu 1B/4; Poziom rekomendacji C].</p>	
ACR/NPFG 2018	<p>Inhibitory TNF (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) są zalecane jako 1. linia leczenia u nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS. Leczenie to należy stosować zamiast ksLMPCh [dowody niskiej jakości] lub leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba zalecane jest wdrożenie terapii inhibitorem TNF zamiast stosowania innych ksLMPCh, leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [dowody umiarkowanej jakości] oraz zamiast terapii abataceptem czy tofacytynibem [dowody niskiej jakości]. Zalecane jest stosowanie bLMPCh w monoterapii, a nie w skojarzeniu z MTX [dowody niskiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF [dowody niskiej jakości]. Nowy inhibitor TNF powinien być w pierwszej kolejności stosowany w monoterapii, a nie w skojarzeniu z MTX [dowody bardzo niskiej jakości]. U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z MTX zalecana jest zmiana terapii na inny inhibitor TNF w skojarzeniu z MTX [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w monoterapii zalecane jest podanie inhibitora TNF [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	
SSR 2018	<p>Terapię bLMPCh zaleca się w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych w przypadku oporności na ≥ 1 ksLMPCh [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji A].</p> <p>Terapia bLMPCh zalecana jest w monoterapii, jak również w skojarzeniu z ksLMPCh, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów. Terapia skojarzona z MTX może wpływać na wydłużenie działania terapii monoklonalnych, w szczególności inhibitorów TNF [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast [Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B].</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgniętych opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych na ŁZS z zapaleniem palców opornych na NLPZ lub terapię miejscową za pomocą iniekcji kortykosteroidów, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu [Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C].</p> <p>Inhibitory TNF (lub inhibitor IL-17) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].</p>	
SIR 2017	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych lub zapaleniem przyczepów ścięgnistych lub palców lub zapaleniem stawów kręgosłupa zalecane są m.in. inhibitory TNF. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach.</p> <p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów, zapaleniem przyczepów ścięgnistych, palców lub zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie inhibitorami TNF, powinno się rozważyć zamianę na inny lek (w przypadku pierwotnego braku odpowiedzi – zmiana na inny inhibitor TNF lub na lek o innym mechanizmie działania (ang. <i>swap or switch</i>), w przypadku wtórnego braku odpowiedzi – zmiana na inny inhibitor TNF (ang. <i>switch</i>), w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych – zmiana na lek o innym mechanizmie działania, jeśli jest to zdarzenie charakterystyczne dla danej klasy leków, w pozostałych przypadkach zmiana na inny inhibitor TNF).</p> <p>U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa po niepowodzeniu sekukinumabu zaleca się zmianę terapii na inhibitor TNF.</p>	
Tlustochowicz 2016	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF.</p> <p>Kontynuowanie podawania ksLMPCh jednocześnie z inhibitorem TNF może się okazać korzystne dla dłuższego, skutecznego leczenia inhibitorami TNF, szczególnie u chorych otrzymujących przeciwciała monoklonalne. Nie ma potrzeby odstawiania ksLMPCh i nie jest błędem kontynuowanie ich stosowania.</p> <p>U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>U chorych z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zamianę na inny bLMPCh, w tym zamianę na inny inhibitor TNF.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
bLMPCh UKIERUNKOWANE NA SZLAKI IL-12/23 LUB IL-17		
GRAPPA 2022	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie inhibitorów IL12/23, IL23 lub IL17 [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie inhibitorów IL12/23, IL23 lub IL17 [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL23 lub IL17 [siła rekomendacji: silna] lub za pomocą inhibitorów IL12/23 [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL17 [siła rekomendacji: silna]. Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia za pomocą inhibitorów IL12/23 lub IL23.</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL12/23, IL23 lub IL17 [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL12/23, IL23 lub IL17 [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub WJZG zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL12/23 [siła rekomendacji: silna] lub za pomocą inhibitorów IL23 [siła rekomendacji: warunkowa]. Ponadto, nie zaleca się leczenia za pomocą inhibitorów IL17 [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z łuszczycą plackowatą lub łuszczycą paznokci zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL12/23 lub IL23 lub IL17 [siła rekomendacji: silna].</p> <p>Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka (ang. <i>uveitis</i>) za pomocą inhibitorów IL17 lub IL12/23.</p>	<p style="text-align: center;">Ustekinumab</p> <p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) (Załącznik B 47); Programu lekowego leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32 oraz Programu lekowego leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10: K51) (Załącznik B.55).</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p style="text-align: center;">Sekukinumab</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p style="text-align: center;">Iksekizumab</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
BSR 2022	<p>U chorych z aktywną postacią ŁZS z obwodowym zapaleniem stawów (zdefiniowanym jako ≥ 3 tkliwe i 3 obrzęknięte stawy lub chorzy z mniejszą liczbą zajętych stawów i złymi markerami prognostycznymi lub poważnym wpływem choroby zdefiniowanym jako zajęte ≥ 2 domeny, zajęcie pozastawowe lub upośledzona jakość życia), z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją jednego ksLMPCh, należy rozważyć leczenie za pomocą bLMPCh [siła dowodu 2A, stopień zgodności 98%].</p> <p>Chorym z aktywnym obwodowym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy zaproponować m.in. leczenie za pomocą IL12/23, IL17, IL23, anty-TNF, CTLA4-Ig [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 94%].</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p style="text-align: center;">Brodalumab</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ]</i></p> <p style="text-align: center;">Ryzankizumab</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. IL12/23, IL17, IL23 [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 91%].</p> <p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem palców, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. IL12/23, IL17, IL23 [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 92%].</p> <p>U chorych z aktywną osiową postacią łuszczycy, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ≥ 2 NLPZ, należy podać m.in. IL17 [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 92%].</p> <p>W obecności łuszczycy i/lub łuszczycy paznokci można zastosować wszystkie dostępne bLMPCh. Preferowane leczenie obejmuje m.in. IL12/23, IL17, IL23 [siła dowodu: 1a; stopień zgodności: 93%].</p> <p>U chorych z ciężką lub zlokalizowaną łuszczycą związaną ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub łuszczycą o wysokim poziomie stresu, należy pamiętać, że IL-17 i IL23 mają lepszą skuteczność niż TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 92%].</p> <p>W przypadku współistniejącej ChLC lub WZJG należy rozważyć leczenie m.in. UST [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 93%].</p> <p>U chorych z czynną ChLC nie należy stosować IL-17 [siła dowodu: 1B, stopień zgodności: 88%].</p> <p>W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji bLMPCh, można zastosować leczenie z użyciem innego bLMPCh [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 94%].</p>	<p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
SFR 2022	<p>W przypadku terapii celowanej preferowanymi lekami 1. linii są m.in. antagoniści IL17 [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,0].</p> <p>W przypadku towarzyszących objawów osiowych preferowanymi terapiami są m. in. Antagoniści y-IL17 [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,2].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych definitywnie przypisanym SpA lub zapaleniem palców, nieodpowiadającym na leczenie objawowe należy zastosować terapię celowaną m.in. anty-IL-17, anty-IL-12/23, anty-IL-23) [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,5].</p>	
BrSR 2020	<p>Stosowanie bLMPCh należy rozpocząć u chorych z ŁZS i obwodowym zapaleniem stawów, z aktywną chorobą, pomimo stosowania ksLMPCh (zwłaszcza MTX) przez ≥ 3 miesiące [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,95].</p> <p>Stosowanie bLMPCh jest zalecane u chorych z ŁZS i objawami osiowymi z aktywną chorobą pomimo stosowania 2 klas NLPZ w pełnej dawce (przez ≥ 30 dni) [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,92].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>W leczeniu zapalenia stawów obwodowych, zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgniętych zaleca się stosowanie któregośkolwiek z następujących leków: leki z grupy IL-17 (IKS i SEK), IL-12/23 (UST) i IL-23 (GUS) [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Wybierając lek należy wziąć pod uwagę preferencje chorego, współistniejące stany kliniczne, historię stanu zdrowia, koszt terapii, dostępność w systemie ochrony zdrowia oraz obecność pozastawowych objawów ŁZS [siła rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,99].</p> <p>U chorych z objawami osiowymi preferuje się stosowanie leków z grupy IL-17 [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>U chorych z ŁZS oraz łuszczycą stopnia ciężkiego preferuje się stosowanie leków z grupy IL-23, IL-17 i IL-12/23 zamiast inhibitorów TNF-alfa [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,95].</p> <p>Przed zastosowaniem któregośkolwiek bLMPCh zaleca się badanie przesiewowe oraz leczenie czynnej gruźlicy lub utajonej gruźlicy [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>U chorych ze współistniejącą czynną ChLC lub czynną WZJG rekomenduje się stosowanie UST i IKS [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Nie zaleca się stosowania leków z grupy IL-17 u chorych z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>U chorych z ŁZS i niepowodzeniem leczenia bLMPCh zaleca się zmianę na jakikolwiek inny lek immunobiologiczny (brak różnic między lekami), należy rozważyć najistotniejsze objawy choroby i współistniejące stany kliniczne [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: *1B**5; stopień zgodności: 0,96].</p> <p>W przypadku, gdy niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa związane jest z aktywnością zapalną skóry, można rozważyć zmianę na leki o innym mechanizmie działania, takie jak leki z grupy inhibitorów IL-23, IL-17 lub IL-12/23 [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,95].</p> <p>W przypadku, gdy niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa związane jest z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, zwłaszcza zakażeniami, zaleca się zmianę na leki o innym mechanizmie działania, takie jak leki z grupy inhibitorów IL-17, IL-12/23 i IL23 [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2B; stopień zgodności: 0,98].</p>	
EULAR 2024	<p>U chorych z jednoznacznym zapaleniem przyczepów ścięgniętych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie za pomocą bLMPCh [Siła dowodu: 1B; Poziom rekomendacji: B].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio na bLMPCh lub inhibitor JAK lub ich nie tolerują, należy wziąć pod uwagę przejście na inny bLMPCh lub inhibitor JAK [Siła dowodu: 1B/4; Poziom rekomendacji: C].</p> <p>U chorych z klinicznie istotną chorobą osiową, gdzie odpowiedź na zastosowane leczenie za pomocą NLPZ była niewystarczająca, preferowane jest zastosowanie inhibitora IL-17A, TNF, IL-17A/F lub JAK [Siła dowodu: 1B; Poziom rekomendacji: B].</p> <p>Wybór mechanizmu działania leku powinien uwzględniać objawy inne niż mięśniowo-szkieletowe związane z ŁZS; w przypadku klinicznie istotnego zajęcia skóry, preferowane powinny być inhibitory IL-17A lub IL-17A/F lub IL-23 lub IL-12/23; w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka preferowane powinny być przeciwciała monoklonalne anti-TNF; natomiast w przypadku chorób zapalnych jelit – przeciwciała monoklonalne anti-TNF lub inhibitory IL- 23 lub IL- 12/23 lub JAK [Siła dowodu: 1B; Poziom rekomendacji: B].</p>	
ACR/NPFG 2018	<p>W 1. linii leczenia chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu ciężkim lub z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów TNF mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 (UST) lub IL-17 (SEK, IKS, BRO) [dowody bardzo niskiej jakości, rekomendacja warunkowa]. W pierwszej kolejności preferowane są leki z grupy inhibitorów IL-17 [dowody bardzo niskiej jakości, rekomendacja warunkowa]. Natomiast leki z grupy IL-12/23 mogą być stosowane u chorych z współistniejącym zespołem jelita drażliwego lub chcących przyjmować leki z mniejszą częstością.</p> <p>U chorych z aktywną chorobą pomimo stosowania ksLMPCh zalecane jest wdrożenie terapii bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 [preferowane, umiarkowana jakość dowodów] zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiana terapii na inny ksLMPCh, w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF bądź z współwystępowaniem łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia [dowody o umiarkowanej/niskiej jakości]. Zalecane jest stosowanie tych leków w monoterapii, a nie w skojarzeniu z MTX [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii mogą być zastosowane leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w przypadku wystąpienia działań niepożądanych inhibitorów TNF lub niepowodzenia w zakresie skuteczności leczenia [dowody niskiej jakości]. Preferowane jest zastosowanie inhibitorów IL-17 (dowody niskiej jakości). bLMPCh ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 powinny być początkowo stosowane w monoterapii, a nie w terapii skojarzonej z MTX [dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>Leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17 mogą być także zastosowane u chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania inhibitora TNF w skojarzeniu z MTX. Preferowane jest podanie inhibitora IL-17 lub IL-12/23 w monoterapii, a nie w terapii skojarzonej z MTX [dowody bardzo niskiej jakości].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	U chorych z aktywną postacią ŁZS pomimo zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17 w monoterapii, można wdrożyć terapię odpowiednio inhibitorem IL-17 lub IL-12/23 zamiast np. inhibitorem TNF, jeśli u chorego występują przeciwwskazania do podania inhibitorów TNF [dowody bardzo niskiej jakości].	
SSR 2018	U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast [Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B]. Inhibitory IL-17 lub (inhibitory TNF) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ [Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D].	
SIR 2017	U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych lub z zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub palców lub z zapaleniem stawów kręgosłupa zalecane są m.in. SEK i UST. Decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów, oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach. U chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa po niepowodzeniu SEK zaleca się zmianę terapii na inhibitor TNF.	
Tlustochowicz 2016	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17. Zmiany leków są możliwe więcej niż jeden raz, zarówno między grupami (w tym bLMPCh na ksLMPCh), jak i w grupach.	
UKIERUNKOWANE SYNTETYCZNIE LMPCh np. INHIBITOR FOSFODIESTERAZY 4 (PDE-4)		
GRAPPA 2022	U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie apremilastu [siła rekomendacji: silna]. U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie apremilastu [siła rekomendacji: silna]. U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh nie zaleca się stosowania apremilastu [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: silna]. U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: silna].	Apremilast Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> [Obwieszczenie MZ]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych z łuszczycą plackowatą lub łuszczycą paznokci zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: silna].</p> <p>Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia apremilastem u chorych z WZJG.</p>	
BSR 2022	<p>Chorym z aktywnym obwodowym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy zaproponować m.in. leczenie za pomocą PDE-4 [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 94%].</p> <p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. PDE-4 [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 91%].</p> <p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem palców, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. PDE-4 [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 92%].</p>	
SFR 2022	<p>U chorych z inną niż ciężka postacią ŁZS nie reagujących na leczenie konwencjonalne można rozważyć zastosowanie apremilastu [poziom rekomendacji: B; stopień zgodności: 8,8].</p>	
BrSR 2020	<p>W przypadku niepowodzenia lub braku możliwości zastosowania bLMPCh, można włączyć leczenie z użyciem ukierunkowanych ksLMPCh [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,95].</p>	
EULAR 2024	<p>U chorych z łagodną postacią choroby i niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh, u których ani jeden bLMPCh ani inhibitor JAK nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie PDE-4 [Siła dowodu: 5/1B; Poziom rekomendacji: B].</p>	
ACR/NPFG 2018	<p>Apremilast może być stosowany jako 1. linia leczenia u nieleczonych chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu łagodnym oraz u chorych bez oznak łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia, chorych preferujących leki doustne, chorych obawiających się lub z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia terapii od inhibitorów TNF [rekomendacja warunkowa w oparciu o dowody niskiej jakości].</p> <p>U chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba można zastosować apremilast w skojarzeniu z obecnie stosowanym ksLMPCh. Całkowita zmiana terapii na apremilast może być rozważona u chorych z działaniami niepożądanymi obecnie stosowanego ksLMPCh [dowody niskiej jakości].</p>	
SSR 2018	<p>Apremilast jest zalecany w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych po niepowodzeniu lub nietolerancji ksLMPCh, w przypadku, gdy uznano, iż jest bardziej odpowiedni niż bLMPCh [Siła dowodu: 2B; Poziom rekomendacji: C].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inhibitora TNF, zaleca się zmianę na m.in. apremilast [Siła dowodu: 1B/2B; Poziom rekomendacji: B].</p> <p>U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub palców, opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się stosowanie apremilastu lub leków biologicznych [Siła dowodu: 2B; Poziom rekomendacji: C].</p>	
SIR 2017	<p>U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów obwodowych lub z zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub palców zalecany jest m.in. apremilast. Decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta na podstawie wielu kryteriów oraz na podstawie opinii eksperta bazującej na obiektywnych i subiektywnych kryteriach.</p> <p>Apremilast nie jest zalecany w przypadku choroby, w której obecne są zmiany erozyjne.</p>	
Tlustochowicz 2016	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh, takiego jak PDE-4.</p> <p>Apremilast jest ukierunkowanym syntetycznym LMPCh działającym PDE-4. Charakteryzuje go umiarkowana/niska skuteczność w przypadku zapalenia stawów, ścięgien i zmian skórnych w ŁZS. Jego stosowanie powinno być ograniczone tylko do chorych, u których nie uzyskano celu leczenia po zastosowaniu ksLMPCh i są przeciwwskazania do bLMPCh. Niekiedy można rozważyć użycie apremilastu wcześniej, np. u chorych bez czynników złego rokowania lub u tych, którzy nie chcą przyjmować leku parenteralnie – pozostawiono to do decyzji lekarza prowadzącego.</p>	
INHIBITORY JAK		
GRAPPA 2022	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie inhibitorów JAK [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie inhibitorów JAK [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów JAK [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów JAK [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów JAK [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów JAK [siła rekomendacji: silna].</p>	<p style="text-align: center;">Tofacytynib</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p style="text-align: center;">Upadacytynib</p> <p>Finansowanie m.in. w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.35</i></p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów JAK u chorych z łuszczycą plackowatą [siła rekomendacji: silna] oraz u chorych z łuszczycą paznokci [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub WJZG zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów JAK [siła rekomendacji: warunkowa].</p>	
BSR 2022	<p>Chorym z aktywnym obwodowym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy zaproponować m.in. leczenie za pomocą inhibitorów JAK [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 94%].</p> <p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. inhibitor JAK [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 91%].</p> <p>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem palców, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, należy rozważyć m.in. inhibitor JAK [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 92%].</p> <p>U chorych z aktywną osiową postacią łuszczycy, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ≥ 2 NLPZ, należy rozważyć podanie inhibitora JAK [siła dowodu: 1A; stopień zgodności: 92%].</p>	
SFR 2022	<p>W przypadku towarzyszących objawów osiowych preferowanymi terapiami są m.in. inhibitory JAK [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,2].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych definitywnie przypisanym SpA lub zapaleniem palców, nieodpowiadającym na leczenie objawowe należy zastosować terapię celowaną m.in. inhibitory JAK [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,5].</p>	
BrSR 2020	<p>Przed zastosowaniem inhibitora JAK zaleca się badanie przesiewowe oraz leczenie czynnej gruźlicy lub utajonej gruźlicy [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2B; stopień zgodności: 0,98].</p> <p>Nie zaleca się stosowania inhibitorów JAK u chorych, u których rozpoznano rozsiane lub nawrotowe zakażenie półpaścem [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,99].</p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem bLMPCh zaleca się zmianę na inhibitory JAK. Podczas wyboru leku należy wziąć pod uwagę najistotniejsze objawy choroby i współistniejące stany kliniczne [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: *1B**5; stopień zgodności: 0,96].</p> <p>W sytuacji, gdy niepowodzenie terapeutyczne inhibitora TNF przypisuje się poważnym zdarzeniom niepożądanym, zwłaszcza infekcjom, zaleca się zmianę na leki o innym mechanizmie działania, takie jak leki z grupy inhibitorów CTLA4 [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2B; stopień zgodności: 0,98].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>W przypadku preferowania leków doustnych lub przeciwwskazań do stosowania leków w postaci wstrzyknięć można rozważyć zastosowanie tofacytylibu [siła rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,96].</p> <p>U chorych ze współistniejącym czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego preferowane jest stosowanie tofacytylibu [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,98].</p>	
EULAR 2024	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh lub gdy bLMPCh nie jest odpowiedni, można rozważyć zastosowanie inhibitora JAK, uwzględniając bezpieczeństwo leczenia [Siła dowodu: 1B/4; Poziom rekomendacji: B,D].</p> <p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio na bLMPCh lub inhibitor JAK lub ich nie tolerują, należy wziąć pod uwagę przejście na inny bLMPCh lub inhibitor JAK [Siła dowodu: 1B/4; Poziom rekomendacji: C].</p>	
ACR/NPFG 2018	<p>U chorych z aktywną chorobą, pomimo stosowania ksLMPCh w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości), możliwe jest wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytylibem zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiany terapii na leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17.</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS, pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii w przypadku chorych z zdarzeniami niepożądanymi (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości), możliwe jest wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytylibem zamiast zmiany terapii na inny inhibitor TNF lub zmiany terapii na leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17.</p>	
INNE		
ACR/NPFG 2018	<p>U chorych z aktywną chorobą, pomimo stosowania ksLMPCh w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości), możliwe jest wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytylibem zamiast rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF lub zmiany terapii na leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17.</p> <p>U chorych z aktywną postacią ŁZS, pomimo zastosowania inhibitora TNF w monoterapii w przypadku chorych z działaniami niepożądanymi (dowody niskiej jakości) lub chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami (dowody niskiej jakości) możliwe jest wdrożenie terapii abataceptem lub tofacytylibem zamiast zmiany terapii inhibitorem TNF na inny inhibitor TNF lub zmiany terapii na leki ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17.</p>	<p style="text-align: center;">Abatacept</p> <p>Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> [Obwieszczenie MZ]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
SIR 2017	U chorych ze zmianami zapalnymi w obrębie stawów, zapaleniem przyczepów ścięgniastych, <i>dactylitis</i> lub zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh innymi niż inhibitory TNF i apremilast powinno się rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania.	

Źródło: opracowanie własne

GRAPPA 2022

Zalecenia opierają się na systematycznych poszukiwaniach w celu zidentyfikowania odpowiednich dowodów, które zostały ocenione przy użyciu podejścia GRADE w celu zapewnienia, że jakość dowodów została uwzględniona.

Wytyczne BSR 2022

Poziomy rekomendacji podzielono na trzy poziomy odzwierciedlające wysoką, umiarkowaną i niską/bardzo niską jakość dowodów w oparciu o klasyfikację GRADE

Wytyczne SFR 2022

Siła rekomendacji:

A – oparte na dowodach poziomu 1 (metaanaliza badań randomizowanych lub co najmniej jedno badanie randomizowane);

B – oparte na dowodach poziomu 2 (co najmniej jedno badanie z grupą kontrolną bez randomizacji lub badanie quasi-eksperymentalne) lub ekstrapolacji dowodów poziomu 1;

C – oparte na dowodach poziomu 3 (badanie opisowe) lub ekstrapolacji dowodów poziomu 1 lub 2;

D – oparte na dowodach poziomu 4 (opinia eksperta) lub ekstrapolacji dowodów poziomu 1, 2 lub 3.

Wytyczne BrSR 2020

Dla każdej rekomendacji podano poziom dowodów (najwyższy dostępny) i siłę rekomendacji (na podstawie *Oxford Center for Evidence-Based Medicine Level of Evidence*). Stopień zgodności ekspertów (zgodność ocen pomiędzy oceniającymi) został określony metodą Delphi w anonimowej ankiecie internetowej.

Wytyczne ACR/NPFG 2018

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

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

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

Wytyczne SSR 2018

Poziom rekomendacji i siła dowodu

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

Wytyczne EULAR 2024:

Poziom rekomendacji i siła dowodu

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

3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Objawy kliniczne ŁZS i innych chorób reumatycznych w dużym stopniu się pokrywają, co stwarza trudności w różnicowaniu tych stanów w chwili rozpoznania [van Tubergen 2012]. Błędne rozpoznanie i związane z nim niepotrzebne leczenie są zatem częste u chorych z ŁZS [Ogdie 2018]. W związku z tym istnieje potrzeba poprawy w rozpoznawaniu ŁZS, aby umożliwić chorym otrzymywanie skutecznych terapii na wcześniejszym etapie progresji choroby. Wielu chorych wykazuje niepowodzenie terapii z zastosowaniem dostępnych obecnie leków, nie osiągają oni celów leczenia (remisji choroby lub niskiej aktywności) lub odczuwają objawy resztkowe choroby. Dostęp do nowych opcji terapeutycznych z innowacyjnym mechanizmem działania pozwoli na personalizację terapii oraz ułatwi leczenie trudnych przypadków, niedopowiadających na dotychczasowe leczenie [Zardin-Moraes 2020].

Nawet do 72% chorych z ŁZS cierpi na ≥ 1 chorobę współistniejącą. Wykazano, że współistniejące schorzenia (np. nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, otyłość, zaburzenia lipidowe, choroby sercowo-naczyniowe, fibromialgia, lęk i depresja) mają istotny negatywny wpływ na samopoczucie oraz powodują ból i/lub zmęczenie. Choroby współistniejące mogą dodatkowo wpływać na jakość życia chorego, w tym na sprawność fizyczną, wskaźniki odpowiedzi na leczenie i ogólny stan zdrowia [Lubrano 2020]. Należy mieć na uwadze, że u podstaw łuszczycowego zapalenia stawów jest stan zapalny. Osoby z chorobami o podłożu zapalnym często doświadczają współwystępowania innych chorób również o podłożu zapalnym, co wynika z tego, że wiele szlaków sygnałowych jest wspólnych dla różnych chorób. W przypadku ŁZS u chorych występuje m.in. łuszczycyca, dlatego też w odniesieniu do tych chorób mówi się o chorobie łuszczycowej. Co istotne, każde zaostrzenie występujące w przebiegu ŁZS wiąże się u chorych również z pogorszeniem chorób współistniejących.

Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba skutecznego działania leku na wiele cytokin w szlakach zapalnych. Jest to realna, niezaspokojona potrzeba chorych, która prowadzi do braku dostępu do leczenia mogącego zapewnić szybką, wysoką i trwałą odpowiedź na leczenie, jednocześnie korzystnie wpływając na poprawę jakości życia związanej z chorobą.

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego po niepowodzeniu stosowania klasycznych leków ogólnoustrojowych, jak również w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania chorzy

na łuszczycowe zapalenie stawów kwalifikują się do leczenia biologicznego, bądź leczenia inhibitorami JAK.

W Polsce leczenie biologiczne i leczenie inhibitorami JAK jest dostępne dla chorych na ŁZS w ramach Programu lekowego B.35. Program ten obejmuje aktualnie zbiór substancji o zróżnicowanych mechanizmach działania, tj. zarówno inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab), jak również inhibitory interleukin (sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, ryzankizumab) oraz dwa inhibitory JAK (upadacytynib i tofacytynib). Wydawać by się mogło, że szeroki zakres możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zabezpiecza wszystkie potrzeby chorych na ŁZS. Mimo dostępności licznych terapii u wielu chorych nadal nie jest osiągnięta zadowalająca odpowiedź na leczenie. Dodatkowo z czasem u części chorych dochodzi do utraty odpowiedzi na przyjmowane leki [EMA EPAR 2023]. Powoduje to konieczność zmiany aktualnie stosowanego leku na inny. Chorzy na ŁZS często czują również obawy związane z zaostrzeniem lub nawrotem choroby w trakcie stosowanego leczenia, co przekłada się na potrzebę poszukiwania nowych leków. Dlatego też, pomimo wielu aktualnie dostępnych terapii w, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza [EMA EPAR 2023]. Należy jednak podkreślić, iż w analizowanym wskazaniu zarejestrowany został bimekizumab, który reprezentuje najbardziej innowacyjny mechanizm działania w stosunku do innych leków z grupy IL-17. Bimekizumab jest pierwszym lekiem, który w odróżnieniu od innych IL-17, takich jak sekukinumab czy iksekizumab, wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na IL-23.

Aktualnie w Polsce z grupy leków stanowiących inhibitory interleukiny-17 refundowane są sekukinumab oraz iksekizumab. Są to jednak leki, których mechanizm działania polega na blokowaniu jedynie IL-17A, podczas gdy bimekizumab wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na łuszczycę plackowatą, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów.

Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności

terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA [Cole 2020, Łukasik 2021]. Szczegółowy patomechanizm przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Szlaki zapalne w SpA



APC, ang. *antigen-presenting cell* – komórka prezentująca antygen; MAIT, ang. *mucosal-associated invariant T cell* – niezmiennie komórki T związane z błoną śluzową; $\gamma\delta T$, ang. *gamma delta T cell* – limfocyty T gamma delta

Poprzez unikalny mechanizm działania BIM już od pierwszej dawki wykazuje efekt terapeutyczny. Dowody kliniczne wskazują, że bimekizumab jest skuteczniejszy niż placebo. Nie porównywano bezpośrednio bimekizumabu z iksekizumabem. Jednak wyniki pośredniego porównania sugerują, że jest on tak samo skuteczny i bezpieczny jak iksekizumab [NICE 2023].

Dostępnych jest wiele metod leczenia ŁZS. Jednak aż 90% chorych zgłasza brak zadowolenia z aktualnych opcji terapeutycznych, zwłaszcza z powodu objawów związanych z ich długotrwałym stosowaniem, prowadzących do przerwania leczenia u dużej części chorych, a także potrzebę skuteczniejszego leczenia [Alten 2019, Gottlieb 2019, Kavanaugh 2016]. Co istotne, obecne metody leczenia mają niesatysfakcjonujący profil bezpieczeństwa, a aż 64% chorych twierdzi, że ma obawy dotyczące ich zdrowia w przyszłości [Kavanaugh 2016]. Ponadto należy zauważyć, że stosowanie inhibitorów JAK wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych. Mogą one bowiem zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. U chorych leczonych np. upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakami. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia

raka skóry zaleca się okresowe badania skóry. Z kolei z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych inhibitorami JAK należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej. Wskazano także, iż leczenie inhibitorem JAK wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zwiększeniem parametrów lipidowych. Ponieważ zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych otrzymujących inhibitory JAK (w tym upadacytynib), istnieje zalecenie, aby u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia np. zakrzepicy żył głębokich inhibitory JAK stosować z zachowaniem ostrożności. Ponadto u chorych z chorobą uchyłkową UPA należy stosować z ostrożnością, ze względu na możliwą perforację przewodu pokarmowego spowodowanego chorobą uchyłkową [ChPL Rinvoq]. Ograniczenia wynikające z profilu bezpieczeństwa inhibitorów JAK istotnie wpływają na wyłączenia grup ryzyka z terapii tymi lekami.

U chorych leczonych obecnie dostępnymi schematami leczenia powody zmiany leczenia lub jego przerwania są różne, przy czym najczęstszymi przyczynami: są zła tolerancja i brak skuteczności [Lebwohl 2014]. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby i ukierunkowanych syntetycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby u chorych z ŁZS w porównaniu z innymi opcjami leczenia [Caso 2020, Jacobs 2021]. Natomiast leczenie za pomocą biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby jest często przerywane lub zmieniane na inną metodę leczenia ze względu na brak lub utratę skuteczności [Kavanaugh 2016]. Pomimo leczenia znaczna część chorych (do 85%) może nie osiągnąć celów terapeutycznych i w konsekwencji mieć do czynienia z istotną chorobą resztkową. Dowody wykazały, że u chorych ocenianych za pomocą wskaźników charakterystycznych dla ŁZS, od 35% do 85% chorych w każdej badanej populacji nie osiągnęło minimalnej aktywności choroby lub niskiej aktywności choroby/remisji pomimo stosowanego leczenia [Coates 2022]. Potrzebne są zatem nowe terapie, aby zapewnić szereg bezpiecznych i skutecznych opcji leczenia chorych z ŁZS.

4. Interwencja – bimekizumab

Produkt leczniczy Bimzelx® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 sierpnia 2021 roku. W leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją jednego lub kilku leków DMARD produkt leczniczy Bimzelx® został dopuszczony do obrotu 5 czerwca 2023 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma UCB Pharma S.A. Bimzelx® dostępny jest w dawce 160 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®

Kod ATC⁴	<p><u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin</p> <p><u>kod ATC:</u> L04AC21</p>
Działanie leku	<p>Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/k, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym. Bimekizumab hamuje działanie cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry, a w efekcie złagodzeniem objawów klinicznych związanych z łuszczycą. W modelach in vitro wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą i produkcję cytokin w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków DMARD</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka do stosowania u dorosłych chorych z czynnym ŁZS wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie 160 mg) co 4 tygodnie. W przypadku chorych ze współistniejącą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, zalecana dawka jest taka sama, jak w przypadku łuszczycy plackowatej [320 mg (podawanej jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 160 mg każde) w tygodniu 0., 4., 8., 12. i 16., a następnie co 8 tygodni]. Po 16 tygodniach zaleca się przeprowadzanie regularnej oceny skuteczności, a w przypadku braku możliwości utrzymania</p>

⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>wystarczającej odpowiedzi klinicznej w zakresie stawów można rozważyć podawanie 160 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Bimzelx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to uda, brzuch i ramiona. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w obrębie blaszek łuszczycowych ani w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona albo stwardniała. Nie wolno wstrząsać ampułko-strzykawek ani wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych i w razie konieczności pod kontrolą medyczną chorzy mogą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Bimzelx® przy użyciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lekarz uzna to za odpowiednie. Należy poinstruować chorych, aby wstrzykiwali pełną objętość produktu leczniczego Bimzelx® zgodnie z instrukcją stosowania zamieszczoną w ulotce dołączonej do opakowania.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach Programu lekowego B.35 „<i>LECZENIE CHORYCH Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)</i>”</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Leki przeciwzapalne, takie jak bimekizumab, mogą powodować normalizację poziomu enzymów CYP450, której towarzyszy niższa ekspozycja na produkty lecznicze, metabolizowane przez CYP450. W związku z tym nie można wykluczyć klinicznie istotnego wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie (np. warfarynę). W momencie rozpoczęcia leczenia bimekizumabem u chorych leczonych tego rodzaju produktami leczniczymi należy rozważyć kontrolę leczenia.</p> <p>Nie należy podawać jednocześnie z bimekizumabem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.</p> <p>Przeciwskazaniem do leczenia bimekizumabem jest klinicznie istotne czynne zakażenie.</p> <p>Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u chorych z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u chorych z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia.</p> <p>Chorych leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. Należy obserwować chorych przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania bimekizumabu u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. W przypadku wystąpienia u chorego objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>W przypadku wystąpienia u chorego klinicznie istotnego zakażenia albo braku odpowiedzi na standardowe leczenie należy uważnie</p>

	<p>monitorować chorego i nie podawać bimekizumabu do momentu ustąpienia zakażenia.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia.</p> <p>Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Bimzelx® w okresie ciąży.</p> <p>Nie wiadomo, czy bimekizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Bimzelx®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Nie oceniano wpływu bimekizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.</p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest oznaczony symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Bimzelx® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Bimzelx®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p>W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.</p> <p><u>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06).</u></p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest obecnie finansowany w następujących Programach lekowych:</p> <p>B.47 „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią tłuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Bimzelx®, Obwieszczenie MZ [ChPL Bimzelx®, Obwieszczenie MZ]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla bimekizumabu w rozpatrywanej populacji docelowej. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS⁵ (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 efekcie przeszukiwania dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje, odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania badanej interwencji w analizowanym wskazaniu wydaną przez NICE w 2023 r.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Bimekizumab	NICE	2023

⁵ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

NICE w październiku 2023 r. opublikowało rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bimzelx®. NICE oceniło zasadność wnioskowanego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Bimzelx® w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w celu leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja jednego lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla bimekizumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Bimekizumab	NICE 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie LMPCh.	<p>Rekomendacja: NICE uznało za zasadne finansowanie produktu leczniczego Bimzelx® jedynie w przypadku, gdy chorzy otrzymywali dwa poprzednie konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) oraz;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 bLMPCh • inhibitory TNF-alfa są przeciwwskazane <p>Uzasadnienie: Typowym leczeniem ŁZS są leki LMPCh, w tym biologiczne leki LMPCh, takie jak iksekizumab i sekukinumab. Bimekizumab działa w podobny sposób jak te 2 metody leczenia i będzie oferowany tej samej populacji. Dowody kliniczne wskazują, że bimekizumab jest skuteczniejszy niż placebo. Nie porównywano bezpośrednio bimekizumabu z iksekizumabem. Jednak wyniki pośredniego porównania sugerują, że jest on tak samo skuteczny i bezpieczny jak iksekizumab. Natomiast koszt bimekizumabu jest niższy niż koszt iksekizumabu.</p>

5. Uzasadnienie wyboru komparatora

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [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.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu aktywnej i ciężkiej postaci ŁZS (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla bimekizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną są terapie obecnie stosowane w Programie lekowym B.35. tj.

- **inhibitory TNF:** adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab;
- **bLMPCh ukierunkowane na szlaki IL-17:** iksekizumab sekukinumab;
- **bLMPCh ukierunkowane na szlaki IL-23:** ryzankizumab, guselkumab;
- **inhibitory JAK:** tofacytynib, upadacytynib.

6. Komparatory

Hyrimoz® (adalimumab)

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

Cimzia® (certolizumab pegol)

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

Enbrel® (etanercept)

Produkt leczniczy Enbrel® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 lutego 2000 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG. Produkt leczniczy Enbrel® dostępny jest w postaci białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Simponi® (golimumab)

Produkt leczniczy Simponi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 1 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen Biologics B.V. Produkt leczniczy Simponi® dostępny jest w postaci klarownego do lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Jeden wstrzykiwacz zawiera 45 mg GOL w 0,45 ml roztworu. 1 ml roztworu zawiera 100 mg GOL.

Remsima® (infliksymab)

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

Taltz® (iksekizumab)

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

Cosentyx® (sekukinumab)

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

Xeljanz® (tofacytynib)

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

Rinvoq™ (upadacytynib)

Produkt leczniczy Rinvoq™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 grudnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w postaci fioletowych, podłużnych,

obustronnie wypukłych tabletek o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14x8 mm z nadrukiem „a15” po jednej stronie.

Skyrizi[®] (ryzankizumab)

Produkt leczniczy Skyrizi[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 kwietnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Skyrizi[®] dostępny jest w postaci 150 mg roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 150 mg roztworu do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce oraz 75 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Tremfya[®] (guselkumab)

Produkt leczniczy Tremfya[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10 listopada 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt leczniczy Tremfya[®] dostępny jest w postaci przezroczystego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu przeznaczonego do wstrzykiwań. Każda ampułkostrzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

Szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów przedstawiono w tabeli w załączniku 9.3.

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [Rozporządzenie MZ 2023].

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.

8.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 7.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Bimzelx®</i>. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego .</p> <p>Komentarz: W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy na ZZSK
Interwencja	<p><u>Bimekizumab (BIM)</u></p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Bimzelx®</i>) zalecana dawka bimekizumabu wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie 160 mg) co 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku chorych ze współistniejącą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, zalecana dawka jest taka sama, jak w przypadku łuszczycy plackowatej [320 mg (podawanej jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 160 mg każde) w tygodniu 0., 4., 8., 12. i 16., a następnie co 8 tygodni].</p> <p>Po 16 tygodniach zaleca się przeprowadzanie regularnej oceny skuteczności, a w przypadku braku możliwości utrzymania wystarczającej odpowiedzi klinicznej w zakresie stawów można rozważyć podawanie 160 mg co 4 tygodnie.</p>	Inna niż wyżej wymieniona
Komparatory	<p>Leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.35, stosowane zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • certolizumab pegol; • etanercept; • golimumab; • infliksymab; • iksekizumab; • sekukinumab; • tofacytynib; • upadacytynib; • ryzankizumab; 	Niezgodny z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> guselkumab. 	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> jakość życia; odpowiedź na leczenie; aktywność choroby; profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	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 ⁶).	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: w przypadku badań dla interwencji badanej dopuszczano możliwość włączenia dowodów opublikowanych w formie doniesienia konferencyjnego, w celu uzupełnienia danych z publikacji pełnotekstowych.	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny 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.

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

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.1, 0, 6

9. Załączniki

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

9.1.1. Kryteria ACR

Kryteria ACR, które pierwotnie zostały opracowane do oceny chorych na RZS, zostały również uznane za odpowiednie do stosowania w ocenie chorych na ŁZS [Kavanaugh 2006]. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, a mianowicie:

- ogólna aktywność choroby w ocenie chorego;
- ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza;
- natężenie bólu w ocenie chorego;
- stopień niesprawności HAQ;
- poziom wskaźników ostrej fazy, takich jak stężenie białka CRP lub OB.

Ocena poprawy klinicznej i remisji choroby jest również dokonywana za pomocą skal ACR50 i ACR70. Obejmują one zmniejszenie liczby stawów bólowych i obrzękniętych o co najmniej 50% lub 70%, co odpowiada opisanym powyżej kryteriom. [Krajewska-Włodarczyk 2012]. Jako najmniejszą, istotną klinicznie zmianę wyniku dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].

9.1.2. Kryteria PsARC

Kryteria PsARC stanowią ocenę chorego pod kątem ogólnej aktywności choroby oraz ocenę lekarza dotyczącą aktywności choroby, dokonaną na podstawie pięciostopniowej skali Likerta (gdzie 1 = brak aktywności, 2 = łagodna, 3 = umiarkowana, 4 = duża, a 5 = bardzo duża aktywność). Dodatkowo, kryteria oceniają ból stawów (w całkowitym indeksie obejmującym 68 lub 78 stawów) oraz obrzęk stawów (w całkowitym indeksie obejmującym 66 lub 76 stawów) wykorzystując skalę czteropunktową (od 0 do 3 punktów). Jako odpowiedź na leczenie przyjmuje się wzrost o jeden punkt w ocenie aktywności przez chorego i lekarza oraz zmniejszenie bólu i obrzęku stawów o co najmniej 30%. Aby uznać, że warunki odpowiedzi

zostały spełnione, chory musi odnotować poprawę w co najmniej 2 z 4 ocen, w tym w jednej z ocen dotyczącej bólu lub obrzęku stawów [Krajewska-Włodarczyk 2012, Kavanaugh 2006]. Kryteria PsARC służą jedynie do ogólnej oceny stanu klinicznego chorego i nie pozwalają na dokładną ocenę nasilenia łuszczycy. Nie jest znane, jaka jest minimalna zmiana wyniku dla kryteriów PsARC, która ma istotne znaczenie kliniczne [CADTH 2018].

9.1.3. Kwestionariusz DLQI

Ocena wpływu łuszczycowego zapalenia stawów na jakość życia chorego opiera się najczęściej na kwestionariuszu DLQI. Kwestionariusz ten przeznaczony jest dla osób powyżej 16 r.ż. i dotyczy problemów, które wystąpiły w czasie ostatniego tygodnia. Pytania dotyczą wpływu objawów skórnych na codzienne funkcjonowanie chorego oraz jego decyzje z uwzględnieniem intensywności dolegliwości. Odpowiedź na każde pytanie zależy od stopnia nasilenia objawów i może być oceniona w skali od 0 do 3 punktów. Wynik końcowy kwestionariusza to suma wszystkich punktów, a jego wartość mieści się w przedziale od 0 do 30 punktów. Wynik w zakresie od 0-1 pkt oznacza normalną jakość życia, 2-5 pkt - nieznacznie obniżoną jakość życia, wynik 6-10 punktów oznacza umiarkowanie obniżoną jakość życia. Wynik od 11 do 20 punktów oznacza mocno obniżoną jakość życia, a wynik z przedziału od 21 do 30 punktów oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia [Krajewska-Włodarczyk 2012].

Kwestionariusz DLQI jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem w ocenie chorych z łuszczycą. Wykorzystuje się go również w badaniach nad chorymi z ŁZS [Mease 2005].

9.1.4. Kwestionariusz FACIT-F

Kwestionariusz FACIT został stworzony w celu oceny funkcjonowania osób z przewlekłymi chorobami. U chorych na ŁZS, istotnym elementem jakości życia jest uczucie zmęczenia, w związku z czym dla dokładniejszej oceny tego elementu stosuje się wariant kwestionariusza FACIT-F.

Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 punktów, które dotyczą specyficznych objawów. Chory samodzielnie ocenia nasilenie zmęczenia i jego wpływ na codzienne aktywności. Każde z pytań odnosi się do ostatnich 7 dni i oceniane jest w skali od 0 do 4 punktów, przy czym 0 oznacza bardzo silne zmęczenie a 4 oznacza brak wpływu na jakość życia (wyjątek punkt 7 i

8 gdzie 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 oznacza bardzo silne zmęczenie). Wynik końcowy mieści się w przedziale od 0 do 52 punktów. Wyższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie u chorego [FACIT].

Kwestionariusz FACIT-F został zwalidowany podczas badania przeprowadzonego w Toronto wśród chorych na ŁZS. Udowodniono, że kwestionariusz posiada silną korelację z inną skalą oceny zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*), co świadczy o jego wysokiej wewnętrznej spójności i wiarygodności testowej. Ponadto, potwierdzono również spójność kryteriów i konstrukcji walidacji [Wong 2012].

9.1.5. Kwestionariusz HAQ

Do oceny ogólnego stanu zdrowia chorego wykorzystywany jest kwestionariusz HAQ, który pozwala na zebranie informacji dotyczących pięciu kluczowych obszarów z punktu widzenia chorego, tj. uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie dolegliwości bólowych, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [Bruce 2003, Azevedo 2015].

Wskaźnik niepełnosprawności w ramach skali HAQ służy do oceny stopnia niepełnosprawności, a mierzy się go za pomocą kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI). Kwestionariusz składa się z 20 pytań związanych z codziennymi czynnościami, które są pogrupowane w osiem kategorii (ubieranie, pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, utrzymywanie higieny, zasięg ruchu, chwyt oraz aktywność). Chory ocenia swoje zdolności w danym obszarze, przyznając od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność [Ørnbjerg 2019, Bruce 2003, CADTH 2018]. Warto zauważyć, że wskaźnik HAQ-DI skoncentrowany jest na ocenie niepełnosprawności fizycznej i może nie być odpowiedni w przypadku chorych z dominującymi objawami skórnymi [CADTH 2018].

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

9.1.6. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 służy do oceny wpływu choroby na ogólną jakość ich życia i jest samodzielnie wypełniany przez chorego. Wersja polska kwestionariusza została poddana walidacji w grupach chorych kardiologicznych oraz chorych leczonych w Klinice Nerwic

w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pytania umożliwiają ocenę 8 wskaźników jakości życia, tj.:

- funkcjonowanie fizyczne;
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego;
- dolegliwości bólowe;
- ogólne poczucie zdrowia;
- witalność;
- funkcjonowanie społeczne;
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;
- poczucie zdrowia psychicznego [Tylka 2009].

Wskaźniki przedstawione powyżej można podzielić na dwie skale – fizyczną i psychiczną, a ich suma stanowi wskaźnik ogólnej jakości życia. Ten wskaźnik pozwala na ocenę ogólnego stanu zdrowia i jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników. Im niższy wynik, tym lepsza jakość życia. Punktacja wygląda następująco:

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

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

9.1.7. Skala PASI

Ocena nasilenia zmian łuszczycowych skóry oraz ich rodzaju jest powszechnie dokonywana przy użyciu skali PASI. Jest to działanie popularne zwłaszcza w badaniach klinicznych w celu oceny skuteczności leczenia. Wartości, które można otrzymać mogą się wahać od 0 punktów, gdy nie występują żadne zmiany skórne do 72 punktów, w przypadku najcięższej postaci skórnej [Tucker 2019, Krajewska-Włodarczyk 2012].

Aby obliczyć wynik, niezbędne jest ustalenie rodzaju zmian skórnych, takich jak rumień, stwardnienie, grubość blaszek łuszczycowych i łuszczenie w 4 różnych obszarach ciała - głowie, kończynach górnych, tułowi i kończynach dolnych odpowiednio stanowiących 10%, 20%, 30% i 40% całkowitej powierzchni ciała. Intensywność zmian skórnych określona jest przez wartość liczbową od 0 do 4 (gdzie 0 oznacza brak zmian, a 4 - ekstremalne zmiany). Stopień zajęcia powierzchni ciała ocenia się na skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza brak zmian skórnych, a kolejne wartości wskazują na procent zajętej powierzchni skóry (1 – poniżej 10%, 2 – między 10 a 29%, 3 – między 30 a 49%, 4 – między 50 a 69%, 5 – między 70 a 89%, 6 – powyżej 90%) [Tucker 2019, CADTH 2018, Krajewska-Włodarczyk 2012].

Redukcja wyniku na skali PASI o 75% jest uznana przez FDA jako punkt odniesienia w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy. Zgodnie z definicją, PASI75 oznacza uzyskanie co najmniej 75% poprawy wyniku PASI w porównaniu do początkowego wyniku [CADTH 2018].

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

9.1.8. Skala VAS

Ocena nasilenia bólu

Skala VAS jest stosowana w celu pomiaru intensywności bólu. Składa się ona z linii, która może być umieszczona poziomo lub pionowo, a jej długość wynosi od 0 do 100 mm. Wartość 0 na skali oznacza brak bólu, natomiast wartość 100 to ból, którego nie da się wytrzymać [Hawker 2011].

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

Ocena aktywności choroby przez chorego lub lekarza

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

9.1.9. Wskaźnik BSA

Procentowe zajęcie powierzchni ciała przez tarczki łuszczycowe określane jest przez BSA.

Wyróżniono następujące stopnie zaawansowania łuszczycy:

- lekki, gdy choroba dotyczy mniej niż 5% powierzchni ciała;
- umiarkowany, gdy choroba zajmuje od 5% do 20% powierzchni ciała;
- umiarkowany do zaawansowanego, gdy choroba zajmuje od 20% do 30% powierzchni ciała lub gdy zajęte są ręce lub stopy;
- zaawansowany, gdy choroba dotyka ponad 30% powierzchni ciała [Krajewska-Włodarczyk 2012].

W przypadku umiarkowanego nasilenia łuszczycy punktem odciążenia jest wartość BSA wynosząca >3%. W badaniach klinicznych poświęconych łuszczycy, chorzy z BSA >3% są zwykle brani pod uwagę, aby ocenić skuteczność leczenia u osób z istotnym zajęciem skóry [Mease 2017].

9.1.10. Wskaźnik DAS

Wskaźnik DAS-28 jest narzędziem służącym do oceny nasilenia objawów choroby w danym czasie. Do jego obliczenia wykorzystuje się następujące kryteria:

- liczbę tkliwych stawów (28 stawów);
- liczbę obrzękniętych stawów (28 stawów z wyłączeniem stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu biodrowego oraz stawów poniżej kolana);
- stężenie białka CRP;
- ogólną ocenę aktywności choroby, którą podaje chory.

Wskaźnik DAS-28 obliczany jest na podstawie wzoru:

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

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

9.2. Wytyczne kliniczne c.d.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
NLPZ⁷		
GRAPPA 2022	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie NLPZ [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie NLPZ [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą NLPZ [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą NLPZ [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą NLPZ [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą NLPZ [siła rekomendacji: warunkowa].</p>	
SFR 2022	<p>W postaci osiowej ŁZS zaleca się stosowanie NLPZ (do dawki maksymalnej) jako leczenie 1. linii. W przypadku skuteczności NLPZ należy kontynuować w dawce i przez czas wymagany do kontrolowania objawów, pamiętając o stosunku korzyści do ryzyka [siła rekomendacji: A; stopień zgodności: 9,7].</p>	<p style="text-align: center;">Diklofenak</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 50%, ryczałt</p>
BrSR 2020	<p>Zaleca się stosowanie NLPZ w leczeniu objawowym u chorych z obwodowym ŁZS [siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,95].</p> <p>NLPZ zaleca się również jako terapia objawowa u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, zapaleniem palców i objawami osiowymi [siła rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,96].</p> <p>Ze względu na brak istotnych dowodów dotyczących różnic w skuteczności poszczególnych NLPZ [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 1B; stopień zgodności: 0,96], wybór odpowiedniego leku</p>	<p style="text-align: center;">Ibuprofen</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p>

⁷ W tabeli podano przykładowe NLPZ finansowane w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	powinien być dokonywany przez lekarza, biorąc pod uwagę jego doświadczenie oraz indywidualne preferencje chorego, uwzględniając współistniejące stany kliniczne [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 5; stopień zgodności: 0,96].	Poziom odpłatności: ryczałt Ketoprofen Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazanie pozarejestacyjne: ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: 50%
EULAR 2024	U chorych na ŁZS, NLPZ można stosować celem złagodzenia dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego; miejscowe wstrzyknięcia glikokortykoidów mogą być rozważane jako terapia wspomagająca [Siła dowodu 1B/3B; Poziom rekomendacji A/C].	Meloksykam Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%
ACR/NPFG 2018	Warunkowo NLZP mogą stanowić pierwszą linię terapii u chorych z aktywną postacią ŁZS o nasileniu innym niż ciężkie oraz u chorych, u których nie występuje łuszczycy o ciężkim stopniu nasilenia (w przypadku chorych z niskim ryzykiem toksyczności w obrębie wątroby) [dowody bardzo niskiej jakości]. Stosowanie NLPZ jest możliwe u chorych z ŁZS o niskiej aktywności choroby przed wprowadzeniem terapii MTX. Wymagana jest dokładna ocena pod kątem ryzyka działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy i nerkowy, wynikających ze stosowania NLPZ [dowody bardzo niskiej jakości].	Naprosken Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%
SSR 2018	W przypadku obwodowej postaci ŁZS, NLPZ oraz doustne GKS mogą być stosowane w najniższej skutecznej dawce przez krótki czas bez wpływu na rozpoczęcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby. Ponadto, NLPZ są zalecane w przypadku zapalenia palców oraz zapalenia przyczepów ścięgniętych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Tlustołowicz 2016	W przypadku rozpoznania aktywnego ŁZS zaleca się podanie NLPZ. U chorych na ŁZS, NLPZ można zastosować w celu złagodzenia objawów i zmian w układzie mięśniowo-szkieletowym. NLPZ są skuteczne w łagodzeniu bólu stawów, szczególnie u chorych z łagodnym przebiegiem choroby. Jednakże należy pamiętać, że korzyści muszą być widoczne już po kilku tygodniach, a NLPZ nie powinny być jedyną metodą leczenia, szczególnie w przypadku terapii trwającej >3 miesiące, a także u chorych z aktywnym ŁZS.	
GLIKOKORTYKOSTEROIDY⁸		
GRAPPA	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie doustnych lub dostawowych GKS [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie doustnych lub dostawowych GKS [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą doustnych lub dostawowych GKS [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą iniekcji GKS do stawu krzyżowo-biodrowego [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą iniekcji GKS, zachowując przy tym szczególne środki ostrożności [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą iniekcji GKS [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z łuszczycą paznokci zaleca się leczenie miejscowe za pomocą GKS [siła rekomendacji: warunkowa].</p>	

⁸W tabeli podano przykładowe glikokortykosteroidy finansowane w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła dowodu, poziom rekomendacji]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
SFR 2022	<p>U większości chorych ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami nie jest uzasadniona. Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów, zwłaszcza w przypadku leczenia odosobnionych miejsc [siła rekomendacji: C; stopień zgodności: 9,1].</p> <p>Niedawne badania dużych dawek ogólnoustrojowych kortykosteroidów wskazują niewielki wpływ na objawy osiowe ŁZS.</p>	<p>Prednizon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe. Wskazania pozarejestrycyjne: autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu</p>
BrSR 2020	<p>Zaleca się stosowanie wstrzyknięć dostawowych kortykosteroidów w przypadku zlokalizowanej choroby jedno- lub skąpostawowej, szczególnie u chorych, którzy nie reagują na leczenie ogólnoustrojowe [siła rekomendacji: B; poziom dowodów: 2C; stopień zgodności: 0,95].</p> <p>Ze względu na brak dobrej jakości danych dotyczących skuteczności stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych w ŁZS oraz jednocześnie znane działania niepożądane, nie zaleca się ich długotrwałego stosowania [siła rekomendacji: D; poziom dowodów 5; stopień zgodności: 0,94].</p>	<p>Metyloprednizolon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
SSR 2018	<p>Zaleca się stosowanie doustnych GKS lub NLPZ w jak najniższych skutecznych dawkach i tylko przez krótki czas w przypadku obwodowej postaci ŁZS, bez wpływu na rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. W przypadku zapalenia palców i zapalenia przyczepów ścięgniastych, jak również w przypadku zapalenia jednego lub wielu stawów obwodowych, zaleca się stosowanie miejscowych zastrzyków kortykosteroidami.</p>	<p>Triamcynolon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
Tlustochowicz 2016	<p>W przypadku rozpoznania aktywnego ŁZS alternatywą dla NLPZ w pierwszej fazie leczenia może być miejscowe wstrzyknięcie GKS. Miejscowe wstrzyknięcia GKS powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na ŁZS. Można rozważyć ostrożne podanie GKS ogólnoustrojowo w najniższej skutecznej dawce [Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji B].</p>	<p>Betametazon</p> <p>Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%</p>

9.3. Charakterystyka komparatorów

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Taltz® (iksekizumab), Kod ATC: L04AC13	25 kwietnia 2016 r. Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V.	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy IgG4, które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.	Produkt leczniczy Taltz® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami DMARD albo nie tolerują takiego leczenia (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem).	Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest	Bardzo częste: odczyny w miejscu wstrzyknięcia i infekcje górnych dróg oddechowych	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.35., B.36, B.47., B.82; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

⁹ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				taki sam, jak w łuszczycy plackowatej.		
Cosentyx® (sekukinumab), Kod ATC: L04AC10	15 stycznia 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, IL-17A. Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.	Produkt leczniczy Cosentyx® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD jest niewystarczająca (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem).	Zalecana dawka wynosi 150 mg początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Podanie podskórne. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu). U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy zapoznać się z zaleceniami dla dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anti- TNF-alfa, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0.,	Bardzo częste: zakażenia górnych dróg oddechowych	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.35., B.36., B.47., B.82; Poziom odpłatności: Bezpłatnie..

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.		
Hyrimoz® (adalimumab), Kod ATC: L04AB04	26 lipca 2018 r. Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.	Produkt leczniczy Hyrimoz® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: aktywne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.	Zalecana dawka to 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Produkt leczniczy Hyrimoz® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.	Bardzo częste: m. in. zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych), leukopenia, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, wysypka	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.105.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Cimzia® (certolizumab pegol), Kod ATC: L04AB05	01 października 2009 r. Podmiot odpowiedzialny: UCB Pharma S.A.	Produkt leczniczy Cimzia® ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia® w sposób wybiórczy	Produkt leczniczy Cimzia® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów w skojarzeniu z metotreksatem, u dorosłych chorych, jeśli	Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.	Częste: m.in. zakażenia bakteryjne, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze,	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.33., B.35., B.36., B.47., B.82.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		neutralizuje działanie TNF α , ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β).	odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTXt jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane.	Zalecana dawka podtrzymująca u dorosłych wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej: 400 mg co 4 tygodnie. Podanie tylko we wstrzyknięciu podskórnym (udo lub brzuch), wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml).	nudności, wysypka	
Enbrel® (etanercept), Kod ATC: L04AB01	03 luty 2000 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są	Produkt leczniczy Enbrel® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie aktywnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrzumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Enbrel® to dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu. Produkt leczniczy Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.	Bardzo częste: m.in. infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych), ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.33., B.35., B.36., B.47., B.82.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹⁾)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		indukowane lub regulowane przez TNF.				
Simponi® (golimumab), Kod ATC: L04AB06	01 października 2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V.	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.	Produkt leczniczy Simponi® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem), kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD była niewystarczająca.	Produkt leczniczy Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała >100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Podanie podskórne.	Bardzo częste: zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.33., B.35., B.36.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Remsima® (infliksymab), Kod ATC: L04AB02	10 września 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ).	Produkt leczniczy Remsima® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami DMARD była niewystarczająca (w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem).	Zalecana dawka to 5 mg/kg mc. Po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a następnie co 8 tygodni. Podanie w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny.	Bardzo częste: m.in. zakażenia wirusowe (np. grypa), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle brzucha	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.55.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹⁾)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Xeljanz® (tofacytynib), Kod ATC: L04AA29	22 marca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączy się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową oraz interferonową typu I i II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.	Produkt leczniczy Xeljanz® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem DMARD (w skojarzeniu z metotreksatem).	Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę. Dawki tej nie należy przekraczać. Podanie doustnie niezależnie od posiłku.	Częste: m.in. zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość, ból głowy, ból brzucha, wysypka	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.33., B.35., B.55.; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Rinvoq™ (upadacytynib), Kod ATC: L04AA44	16 grudnia 2019 r. Podmiot odpowiedzialny: AbbVie	Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych. W testach na komórkach ludzkich UPA preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z	Produkt leczniczy Rinvoq™ zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie czynnego ŁZS u dorosłych chorych, z niewystarczającą	Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.	Bardzo częste: zakażenia górnych dróg oddechowych, trądzik	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.33., B.35., B.36., B.124;

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹⁾)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Deutschland GmbH & Co. KG	selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.	odpowiedzią na jeden lub więcej leków DMARD lub u chorych, którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.			Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Skyrizi® (ryzankizumab) Kod ATC: L04AC18	26 kwietnia 2019 r Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.	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 zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumabu hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.	Produkt leczniczy Skyrizi® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie czynnego ŁZS u dorosłych chorych, z niewystarczającą odpowiedzią na jeden lub więcej leków DMARD lub u chorych, którzy nie tolerują takiego leczenia.	Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym lub w ampułko-strzykawce).	Bardzo częste: Zakażenia górnych dróg oddechowych	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.35., B.47; Poziom odpłatności: Bezpłatnie.
Tremfya® (guselkumab) Kod ATC: L04AC16	10 listopada 2017 r Podmiot odpowiedzialny:	Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z	Produkt leczniczy Tremfya® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu:	Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie podawane są	Bardzo częste: Zakażenia górnych dróg oddechowych	Wykaz leków refundowanych: Program lekowy: B.35., B.47;

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Janssen-Cilag International NV	wysoką swoistością i powinowactwem. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.	leczenie czynnego ŁZS u dorosłych chorych, z niewystarczającą odpowiedzią na jeden lub więcej leków DMARD lub u chorych, którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Tremfya® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.	dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku chorych z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia.		Poziom odpłatności: Bezpłatnie.

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 łuszczycowego zapalenia stawów	15
Tabela 2. Kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów (CASPAR)	19
Tabela 3. Postacie ŁZS w zależności od stopnia nasilenia choroby.....	23
Tabela 4. Wytyczne kliniczne zagranicznych i polskich organizacji.....	36
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®	58
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla bimekizumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje	62
Tabela 7. Schemat PICOS	70
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	73
Tabela 9. Charakterystyka komparatorów	84

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Naturalna historia choroby – łuszczycowe zapalenie stawów.....17

Rysunek 2. Szlaki zapalne w SpA.....56

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Alten 2019	Alten R., Conaghan P.G., Strand V., i in. Unmet needs in psoriatic arthritis patients receiving immunomodulatory therapy: results from a large multinational real-world study. <i>Clin Rheumatol.</i> 2019;38(6):1615-1626.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., <i>Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy</i> , <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2015, 61 (2) : 126-131
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., <i>The Stanford Health Assessment Questionnaire : Dimensions and Practical Applications</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2003, 1 : 20 : 1-6
CADTH 2018	CADTH Common drug review, <i>Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz)</i> , August 2018, 1-111
Caso 2020	Caso F., Navarini L., Ruscitti P., i in. Targeted synthetic pharmacotherapy for psoriatic arthritis: state of the art. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2020;21(7):785-796.
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelxi® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.06.2023 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
ChPL Tremfya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/xeljanz_annexes_approved_27.06.2019_c_hpl.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
Coates 2017	Coates L.C., Helliwell P. Psoriatic arthritis: state of the art review. <i>Clinical Medicine</i> 2017 Vol 17, No 1: 65-70.
Coates 2022	Coates, L.C., de Wit M., Buchanan-Hughes A., i in. Residual Disease Associated with Suboptimal Treatment Response in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review of Real-World Evidence. <i>Rheumatol Ther</i> , 2022. 9(3): p. 803-821.
Congi 2010	Congi L., Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2010; 28: 304-310.
D'Angiolella 2018	D'Angiolella L.S., Cortesi P.A., Lafranconi A., i in. Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018;36(5):567-589.
de Vlam 2021	de Vlam K, Steinfeld S, Toukap AN, i in. The burden of psoriatic arthritis in the biological era: data from the Belgian Epidemiological Psoriatic Arthritis Study (BEPAS). <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2021.
Elalouf 2020	Elalouf O., Muntyanu A., Polachek A., i in. Mortality in psoriatic arthritis: Risk, causes of death, predictors for death. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2020 Aug;50(4):571-575.
FACIT	FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue (data dostępu : 12.06.2023 r.)
Gialouri 2021	Gialouri C.G., Fragoulis G.E. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. <i>Clin Rheumatol</i> . 2021 Nov;40(11):4427-4435.
Gladman 2006	Gladman D.D. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2006;65 Suppl 3:iii22-iii24.
Gottlieb 2008	Gottlieb A., MD, Korman N.J., MD, Gordon K.B. i in., <i>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics</i> , <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008, (58): 851-864
Gottlieb 2019	Gottlieb A., Gratacos J., Dikranian A., i in. Treatment patterns, unmet need, and impact on patient-reported outcomes of psoriatic arthritis in the United States and Europe. <i>Rheumatol Int</i> . 2019;39(1):121-130.
Gudu 2018	Gudu T., Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 2018, 14(5), 405-417.
Hawker 2011	Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., <i>Measures of Adult Pain</i> , <i>Arthritis Care & Research</i> 2011, 63 (11): 240-252
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2</i> (updated February 2021). Cochrane, 2021. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 13.06.2023 r.)
Husni 2017	Husni M.E., Merola J.F., Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2017 Dec;47(3):351-360.
Iragorri 2018	Iragorri N., Hofmeister M., Spackman E., Hazlewood G.S. The Effect of Biologic and Targeted Synthetic Drugs on Work- and Productivity-related Outcomes for Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. <i>J Rheumatol</i> . 2018;45(8):1124-1130.
Jacobs 2021	Jacobs M.E., Pouw J.N., Welsing P., i in. First-line csDMARD monotherapy drug retention in psoriatic arthritis: methotrexate outperforms sulfasalazine. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2021;60(2):780-784.
Kang 2015	Kang E.J., Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> . 2015;6(4):194-203.

Referencja	Opis bibliograficzny
Karczewski 2016	Karczewski J., Dobrowolska A., Rychlewska-Hańczewska A., Adamski Z. New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Autoimmunity</i> , Early Online: 1-16
Kavanaugh 2006	Kavanaugh A., Fransen J., <i>Defining remission in psoriatic arthritis</i> , Clin Exp Rheumatol 2006, 24 (Suppl 43): S83-S87
Kavanaugh 2016	Kavanaugh A., Helliwell P., Ritchlin C.T. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. <i>Rheumatol Ther.</i> 2016;3(1):91-102.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
Kotsis 2012	Kotsis K., Voulgari P.V., Tsifetaki N., i in. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. <i>Arthritis Care & Research.</i> 2012;64(10):1593-1601.
Krajewska-Włodarczyk 2012	Krajewska-Włodarczyk M., <i>Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów</i> , Poznań 2012, 1-129
Lebwohl 2014	Lebwohl, M.G., Bechelez H., Barker J., i in. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2014. 70(5): p. 871-81.e1-30.
Lubrano 2020	Lubrano E., Scriffignano S., Azuaga A.B., i in. Impact of Comorbidities on Disease Activity, Patient Global Assessment, and Function in Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study. <i>Rheumatol Ther.</i> 2020;7(4):825-836.
Malinowski 2016	Malinowski K., Kawalec P., <i>Koszty utraconej produktywności pacjentów z zapalnymi schorzeniami stawów w Polsce</i> , 2016, 1-18
Mease 2005	Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Tylor W.J., <i>Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials</i> , Ann Rheum Dis 2005, 64 (Suppl II) 49-54
Mease 2017	Mease P.J., Karki C., Palmer J.B. i in., <i>Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry</i> , J Rheumatol First Release 2017, 44 (8): 1151-1158
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA199]</i> , 2010, https://www.nice.org.uk/guidance/ta199 (data dostępu: 09.06.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Ocampo 2019	Ocampo V.D., Gladman D. Psoriatic arthritis [version 1; peer review: 2 approved]. <i>F1000Research</i> 2019, 8 (F1000 Faculty Rev):1665
Ogdie 2014	Ogdie A., Haynes K., Troxel A.B., i in. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):149-53.
Ogdie 2015	Ogdie A., Schwartzman S., Husni M.E. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. <i>Curr Opin Rheumatol</i> 2015, 27:118-126.
Ogdie 2018	Ogdie A., Nowell W., Applegate E., i in. THU0292 Diagnostic experiences of patients with psoriatic arthritis: misdiagnosis is common. In: <i>BMJ Publishing Group Ltd</i> ; 2018.
Ørnbjerg 2019	Ørnbjerg L.M., Christensen K.B., Tennant A., Hetland M.L. Validation and assessment of minimally clinically important difference of the unadjusted Health Assessment Questionnaire in a Danish cohort: uncovering ordinal bias. <i>Scand J Rheumatol</i> 2019; 0:1-7.

Referencja	Opis bibliograficzny
Picchianti-Diamanti 2010	Picchianti-Diamanti A., Germano V., Ferlito C., i in. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. <i>Quality of Life Research</i> . 2010;19(6):821-826.
Raposo 2015	Raposo I., Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. <i>Actas Dermosifiliogr</i> . 2015;106(6):452-457.
Ritchlin 2017	Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2017; 376;10.
Rozporządzenie MZ 2023	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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</i>
Salaffi 2009	Salaffi F., Carotti M., Gasparini S., i in. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2009;7:25-25.
Samoliński 2015	Samoliński B., Raciborski F., Gołąb J. <i>Konstruktywni. Zdrowie, aktywność i zdolność do pracy</i> . Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR, Warszawa 2015.
Scotti 2018	Scotti L., Franchi M., Marchesoni A., Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2018 Aug;48(1):28-34.
Skov 2019	Skov L., Thomsen S.F., Kristensen L.E., i in. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. <i>British Journal of Dermatology Epidemiology</i> (2019) 180(1):100-107
Sobczyk 2018	Sobczyk K., Woźniak-Holecka J., Holecki T. i in., <i>Regionalny program rehabilitacji osób z zapalnymi chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2019-2022</i> , Katowice 2018, 1-61
Sokolik 2015	Sokolik R., <i>Poradnik dla pacjentów – Łuszczycowe zapalenie stawów</i> , 2015, 1-36
Szczeklik 2022	Gajewski P., <i>Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2022
Talotta 2019	Talotta R., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Masala I.F. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. <i>Pharmacological Research</i> 148 (2019) 104394.
Tillett 2020	Tillett W., Merola J.F., Thaçi D., i in. Disease Characteristics and the Burden of Joint and Skin Involvement Amongst People With Psoriatic Arthritis: A Population Survey. <i>Rheumatol Ther</i> . 2020 Sep;7(3):617-637.
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., <i>Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego</i> , <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 22-25
Tsukazaki 2020	Tsukazaki H., Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020 Sep 3;21(17):6401.
Tucker 2019	Tucker L.J., Coates L.C., Helliwell P.S. Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: A Literature Review. <i>Rheumatol Ther</i> (2019) 6:23-32
Tylka 2009	Tylka J., Piotrowicz R., <i>Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska</i> . <i>Kardiologia Polska</i> 2009, 67: 1166-1169
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
UWPLDORP	Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2022 r.,

Referencja	Opis bibliograficzny
	http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych (data dostępu: 22.06.2023 r.)
van Tubergen 2012	van Tubergen A., Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> . 2012;8(5):253-261.
Veale 1994	Veale D., Rogers S. Fitzgerald O., <i>Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis.</i> , <i>Br J Rheumatol</i> . 1994 Feb;33 (2):133-8
Wong 2012	Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., <i>Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis</i> , <i>Int J Rheumatol</i> . 2012; 2012: 839425
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR NPF 2018	American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation, <i>American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis</i> , <i>Arthritis & Rheumatology</i> 2018, Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5-32
BrSR 2020	Carneiro S., Palominos P.E., Anti S.A.A, i in. <i>Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis</i> . <i>Advances in Rheumatology</i> (2021) 61:69.
BSR 2022	Tucker L., Allen A., Chandler D., i in. <i>The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs</i> . <i>Rheumatology</i> 2022;61:e255-e266
EULAR 2024	European League Against Rheumatism, <i>EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> . 2024 Mar 18:ard-2024-225531.
GRAPPA 2022	Coates L.C., Soriano E.R., Corp N., i in. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021</i> . <i>Nature Reviews. Rheumatology</i> 2022: 18
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Bimekizumab for treating active psoriatic arthritis</i> https://www.nice.org.uk/guidance/ta916/resources/bimekizumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-pdf-82615490496709 (data dostępu: 06.10.2023 r.)
SFR 2022	Wendling D., Hecquet S., Fogel O., i in., <i>2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis</i> . <i>Joint Bone Spine</i> 89 (2022) 105344.
SIR 2017	Marchesoni A., Olivieri I., Salvarani C. i in., <i>Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology</i> , <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2017, 35 (6): 991-1010
SSR 2018	Torre Alonso J.C., del Campo Tetecha P.D., Almodovar R. i in., <i>Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on Treatment and Use of Systemic Biological and Non-biological Therapies in Psoriatic Arthritis</i> , <i>Reumatol Clin</i> 2018, 14 (5): 254-268
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., <i>Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego</i> , <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 22-25