



IGNORANTIA NOCET

Remsima[®] (infliksymb) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań

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:
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Warszawa, 28.01.2025 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

28 stycznia 2025 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.69.2024.4.KD, OT.423.1.70.2024.4.KD, OT.423.1.71.2024.4.KD, OT.423.1.72.2024.4.KD z dnia 19 grudnia 2024 r. oraz piśmie OT.423.1.4.2025.2.KD, OT.423.1.5.2025.2.KD z dnia 20 stycznia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 lipca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Wybór komparatora
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna i kontrola jakości • Streszczenie • Wybór komparatora • Wyszukiwanie wytycznych klinicznych • Opis wytycznych klinicznych • Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis skal oceny choroby • Wyszukiwanie i opis wytycznych klinicznych • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych • Opis niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych • Opis interwencji i komparatora • Opis kierunku analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych; • Opis epidemiologii; • Opis komparatora; • Opis rekomendacji finansowych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis epidemiologii • Opis wytycznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis epidemiologii • Opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis interwencji • Opis aktualnej praktyki klinicznej w Polsce
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Opis niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych • Opis aktualnej praktyki klinicznej w Polsce
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Celltrion Healthcare Hungary Kft., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Problem zdrowotny	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	22
3.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	22
3.2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	23
3.2.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	23
3.2.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	24
3.2.5. Łuszczycowe zapalenie stawów.....	24
3.2.6. Łuszczyca	26
3.3. Etiologia i patogeneza	26
3.3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	26
3.3.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	27
3.3.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	27
3.3.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	28
3.3.5. Łuszczycowe zapalenie stawów.....	29
3.3.6. Łuszczyca	30

3.4. Rozpoznawanie.....	30
3.4.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	30
3.4.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	31
3.4.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	32
3.4.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	33
3.4.5. Łuszczycowe zapalenie stawów	34
3.4.6. Łuszczyca	35
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	36
3.5.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	36
3.5.1.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	36
3.5.1.2. Rokowanie i powikłania	37
3.5.1.3. Monitorowanie postępów choroby.....	38
3.5.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	38
3.5.2.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	38
3.5.2.2. Rokowanie i powikłania	39
3.5.2.3. Monitorowanie postępów choroby.....	39
3.5.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	40
3.5.3.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	40
3.5.3.2. Rokowanie i powikłania	41
3.5.3.3. Monitorowanie postępów choroby.....	42
3.5.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	43

3.5.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	43
3.5.4.2. Rokowanie i powikłania	44
3.5.4.3. Monitorowanie postępów choroby.....	44
3.5.5. Łuszczycowe zapalenie stawów	45
3.5.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	45
3.5.5.2. Rokowanie i powikłania	46
3.5.5.3. Monitorowanie postępów choroby.....	47
3.5.6. Łuszczyca	48
3.5.6.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	48
3.5.6.2. Rokowanie i powikłania	50
3.5.6.3. Monitorowanie postępów choroby.....	50
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	52
3.6.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	52
3.6.2. Nieswoiste choroby zapalne jelit: choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego	53
3.6.3. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	57
3.6.4. Łuszczycowe zapalenie stawów	58
3.6.5. Łuszczyca	59
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	61
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	61
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	71
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	74

4. Interwencja – infliksymab s.c.	77
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania infliksymabu s.c.	84
5. Komparator	95
5.1. Opis komparatora – infliksymab i.v.	97
6. Efekty zdrowotne	100
7. Rodzaj i jakość dowodów	107
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	108
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	114
8. Załączniki	115
8.1. Programy lekowe – kryteria włączenia, dostępne opcje terapeutyczne oraz czas trwania leczenia	115
8.2. Wytyczne kliniczne – szczegółowe zalecenia	130
8.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	130
8.2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	145
8.2.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	160
8.2.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	178
8.2.5. Łuszczycowe zapalenie stawów	193
8.2.6. Łuszczyca	206
8.3. Skale aktywności klinicznej	217
8.3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	217
8.3.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	219

8.3.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	221
8.3.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	222
8.3.5. Łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczyca	224
9. Spis tabel	227
10. Spis rysunków	229
11. Bibliografia.....	230
11.1. Problem zdrowotny	230
11.2. Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe	237
11.3. Pozostałe referencje	242

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
AAD-NPF	ang. <i>American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologów
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	anakinra
ANZMUSC	ang. <i>the Australia and New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network</i> – Sieć badań klinicznych układu mięśniowo-szkieletowego Australii i Nowej Zelandii
AOSD	ang. <i>Adult-onset Still's disease</i> – Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARA	ang. <i>Australian Rheumatology Association</i> – Australijskie Towarzystwo Reumatologiczne
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – ocena międzynarodowego towarzystwa spondyloartretyzmu
ASCRS	ang. <i>The American Society of Colon and Rectal Surgeons</i> – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Okrężnicy i Odbytnicy
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności osiowej spondyloartropatii
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASUC	ang. <i>acute severe ulcerative colitis</i> – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – osiowa spondyloartropatia
AZA	azatiopryna
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologów
BAR	baricytynib
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej

Skrót	Rozwinięcie
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BIM	bimekizumab
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSA	ang. <i>body surface area</i> – wskaźnik powierzchni ciała
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAG	ang. <i>Canadian Association of Gastroenterology</i> – Kandyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> – kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CER	certolizumab pegol
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DAPSA	ang. <i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i> – wskaźnik aktywności choroby dla łuszczycowego zapalenia stawów
DAS	ang. <i>Disease Activity Score - Stopień Aktywności Choroby</i>
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – europejska akademie dermatologii i wenerologii
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – europejskie forum dermatologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESSG	ang. <i>European Spondyloarthritis Group</i> – Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European league against rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – domena dot. oceny zmęczenia
FIL	filgotynib

Skrót	Rozwinięcie
FNC	ang. <i>French National Consensus</i> – Francuski Konsensus Narodowy
FSD	ang. <i>French Society of Dermatology</i> – Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GGN	górna granica normy
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 ds. Badań i Oceny Łuszczycy i ŁZS
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
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
HB	ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCQ	ang. <i>hydroxychloroquine</i> – hydroksychlorochina
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> – Ludzki Antygen Leukocytarny
HR	ang. <i>heart rate</i> – tętno
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. intravenous - dożylnie
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IELs	ang. <i>intraepithelial lymphocytes</i> – nabłonkowe limfocyty cytolityczne
IgM	immunoglobulina M
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
IL-23R	receptor interleukiny-23
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – międzynarodowa rada ds. łuszczycy
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – kinazy janusowe
JAK1, JAK2, JAK3	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinaza janusowa 1, 2, 3
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów

Skrót	Rozwinięcie
m.c.	masa ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MHC	ang. <i>Major Histocompatibility Complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
mSASSS	ang. <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> – zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NF-κB	kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii
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
OZA	ozanimod
p.o.	łac. <i>per os</i> - doustnie
PANLAR	ang. <i>Pan American League of Associations for Rheumatology</i> – Ogólnoamerykańska Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – skala oceny stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszcycowymi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności pediatrycznej
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMS	ang. <i>Partial Mayo Score</i> – częściowa skala Mayo
PPG	ang. <i>Portuguese Psoriasis Group</i> – Portugalska Grupa ds. Łuszczycy
psARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi w leczeniu łuszcycowego zapalenia stawów
pSpA	ang. <i>peripheral spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia obwodowa
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RTG	badanie rentgenowskie
RTX	rytuksymab

Skrót	Rozwinięcie
RYZ	ryzankizumab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnie
SAA	ang. <i>Spondylitis Association of America</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zpalnych Kręgosłupa
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SEK	sekukinumab
SFR	fr. <i>Société Française de Rhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SIR	ang. <i>Italian Society for Rheumatology</i> – Włoskie Towarzystwo Reumatologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SSZ	sulfasalazyna
Th1	limfocyt pomocniczy Th1
Th17	limfocyt pomocniczy Th17
TK	tomografia komputerowa
TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TNF- β	ang. <i>tumor necrosis factor beta</i> – czynnik martwicy nowotworu beta
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
tsLMPCh	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
TYL	tyltrakizumab
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WED	wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

POPULACJA

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Remsima® (infliksymab s.c.) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną (s.c.) w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożylniej (i.v.), tj.:

- B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)
- B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ChLC) (ICD-10: K50)
- B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)
- B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)
- B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
- B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami ChPL Remsima® dla postaci podskórnej i kryteriami wnioskowanych Programów lekowych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że populacja docelowa dla infliksymabu w podaniu podskórnym, w porównaniu do postaci dożylniej, będzie zawężona jedynie do dorosłych chorych, co wynika z zarejestrowanych wskazań leku przedstawionych w ChPL Remsima®.

Z uwagi na potrzebę wprowadzenia kompleksowych zmian we wszystkich wnioskowanych programach lekowych dla infliksymabu, w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego analizowane są jednocześnie wszystkie rozpatrywane wskazania.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Wskazania rozpatrywane w ramach niniejszej analizy dotyczą chorób przewlekłych, które wpływają negatywnie na jakość a często także i długość życia chorych. Choroby zapalne stawów takie jak RZS, ZZSK, ŁZS powodują u chorych niepełnosprawność, przewlekłe zmęczenie i uciążliwy ból oraz zmiany pozastawowe. Ból stawów i ograniczenie ruchomości wpływają na codzienne czynności, takie jak poruszanie się, wstawanie czy chodzenie. U chorych z chorobami jelit na obniżenie jakości życia znacząco wpływa wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha. Objawy ChLC czy WZJG zwiększają stres u chorego oraz są przyczyną wykluczenia społecznego i nierzadko prowadzą do

wystąpienia depresji. Łuszczyca plackowata nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, jednak ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego również może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych.

Infliksymab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach Programów Lekowych jedynie w postaci dożylniej. Stosowanie infliksymabu w formie dożylniej, wymaga od chorego każdorazowo odbywania wizyt w specjalistycznym ośrodku w celu podania leku. Wiąże się to z koniecznością dojazdu do ośrodka i związaną z tym nieobecnością w pracy. Podanie dożylnie leku zdecydowanie może zwiększać niedogodność dla chorego, a także może generować większe koszty dla systemu opieki zdrowotnej, jak również obciążać personel szpitala.

Produkt leczniczy Remsima® jest preparatem infliksymabu, który może być podawany zarówno w formie podskórnej, jak i dożylniej. Może być on stosowany podskórnie w fazie leczenia podtrzymującego oraz w fazie indukcyjnej. Co więcej, u chorych, u których leczenie rozpoczęto od podania leku drogą i.v., możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego podając ten lek podskórnie w warunkach domowych. Podskórne zastosowanie infliksymabu nie wymaga zatem wizyty w specjalistycznym ośrodku, co jest szczególnie ważne dla chorych mieszkających w dalszej odległości od ośrodka leczniczego. Konieczność dojazdu do ośrodka może być szczególnie problematyczna w przypadku osób starszych, które często nie są w stanie dotrzeć na miejsce samodzielnie. Takie podejście może zwiększać satysfakcję chorych ze stosowanej terapii oraz może również wpływać na redukcję kosztów medycznych obciążających płatnika, wynikających z konieczności odbycia przez chorych wizyt szpitalnych.

Zgodnie z zapisami ChPL Remsima® podanie leku podskórnie może być wykonane samodzielnie przez chorego (po odpowiednim przeszkoleniu przez personel medyczny) i jest zdecydowanie szybsze i mniej bolesne (sam czas trwania wlewu dożylnego trwa 2 godziny). Co więcej, lek do podania podskórnego jest dostępny m.in. w formie autowstrzykiwacza, który jest bardzo prosty w obsłudze.

Samodzielne podawanie leku przez chorych w warunkach domowych pozwala na większą elastyczność, mogąc wpływać korzystnie na ich jakość życia. Podejście oparte na przyjmowaniu stałej dawki jest proste i praktyczne, zmniejsza również ryzyko błędów podawania leku. Jedną z zalet podawania leku podskórnie jest to, że nie wymaga on dostępu żylnego, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem żylnym lub gdy podanie leku w formie dożylniej jest niemożliwe.

Brak dostępu do alternatywnej formy podania leku u dorosłych chorych kwalifikujących się do leczenia INF w ramach odpowiednich Programów Lekowych, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem, stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, szczególnie biorąc pod uwagę przewlekły charakter analizowanych wskazań. Sposób podania leku może istotnie wpływać na stosunek chorego do leczenia, w tym przestrzeganie zaleceń oraz na jakość życia chorych i ich rodzin. Należy zauważyć, że zdecydowana większość pozostałych leków dostępnych we wnioskowanych Programach Lekowych podawana jest podskórnie lub doustnie¹.

W ramach proponowanych zmian zapisów Programów Lekowych dla wszystkich analizowanych wskazań, możliwość zmiany INF z preparatu podawanego dożylnie na preparat podawany podskórnie pozwoli chorym na dalsze kontynuowanie terapii w warunkach domowych i w mniej obciążającej formie podania.

¹ Wśród leków dostępnych w analizowanych programach lekowych, wyłącznie rytuksymab podawany jest dożylnie. Pozostałe leki z dożylną drogą podania np. TOC dostępne są w tych programach lekowych także w postaci podskórnej lub doustnej

INTERWENCJA

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Remsima® (infliksymab) podawany w postaci podskórnej. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa.

Schemat dawkowania INF s.c., zgodnie z *ChPL Remsima®* (dorośli ≥18 lat):

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

- RZS

Leczenie należy rozpocząć od dawek nasycających INF, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima® 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie.

Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylnie dawki nasycające INF, dwie infuzje INF w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Produkt leczniczy Remsima® musi być podawany równocześnie z metotreksatem (MTX).

- Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać ChLC oraz WZJG, ZZSK, ŁZS oraz łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.

U chorych z ŁZS produkt leczniczy Remsima® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

KOMPARATOR

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożylniej.

Jako komparator dla INF podawanego podskórnie we wszystkich analizowanych wskazaniach wybrano INF w postaci dożylniej.

Taki wybór komparatora wynika z przede wszystkim ze schematu dawkowania INF. Zgodnie z zapisami *ChPL Remsima®* schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylnie leku w celu indukcji remisji a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach polskiej praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył jedynie kontynuacji terapii INF w postaci dożylniej lub zmiany terapii na postać podskórną INF (a nie zmiany innego leku z programu na INF s.c.).

Jedynie w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, zgodnie z *ChPL Remsima®*, dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od podskórnego podania INF. Nie jest to jednak obligatoryjne. W przypadku rozpoczęcia terapii od dożylniej postaci INF argumentacja za wykluczeniem podstałych leków finansowanych obecnie w programie lekowym leczenia RZS jako komparatorów jest analogiczna jak powyżej dla pozostałych programów lekowych.

Jeśli terapia rozpoczynana jest od postaci podskórnej, za wyborem jako komparatora jedynie INF stosowanego dożylnie przemawia fakt, że decyzja kliniczna dotycząca wyboru przez lekarza określonego leku refundowanego obecnie w ramach *Programu lekowego B.33.* uzależniona jest przede wszystkim i w pierwszej kolejności od prezentowanych przez chorego specyficznych objawów

choroby, tym samym w pierwszej kolejności następuje wybór określonego leku, który stanowi optymalne rozwiązanie terapeutyczne dla danego chorego, a w drugiej kolejności rozważana jest droga podania leku, jeśli możliwy jest wybór.

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 Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej, stosowanego u dorosłych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego – Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy plackowatej, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 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 Remsima® w postaci podskórnej jest wskazany w leczeniu:

- **Reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS):**
 - w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u dorosłych chorych:
 - z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem.
 - z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.
 - **Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC):**
 - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
 - w leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
 - **Wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG):**
 - w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia
-

- **Zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK):**
 - w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.
- **Łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS):**
 - w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca.
 - produkt leczniczy Remsima® w leczeniu ŁZS należy podawać:
 - w skojarzeniu z metotreksatem lub
 - w monoterapii u chorych, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- **Łuszczycy plackowatej:**
 - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) [ChPL Remsima®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożylniej, tj.:

- *B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)*
- *B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)*
- *B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*
- *B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)*
- *B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)*

- *B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) [Obwieszczenie MZ].*

Intencją Wnioskodawcy jest objęcie finansowaniem INF w postaci podskórnej w populacji odpowiadającej tej, w której aktualnie finansowany jest w Polsce infliksymab w postaci dożylniej we wskazanych wyżej programach lekowych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że populacja docelowa dla INF w podaniu podskórnym, w porównaniu do postaci dożylniej, będzie zawężona jedynie do dorosłych chorych, co wynika z zarejestrowanych wskazań leku przedstawionych w *ChPL Remsima®* (INF w podaniu dożylnym jest obecnie finansowany również w populacji pediatrycznej np. u chorych na ChLC i WZJG). Różnica w opisie programów lekowych względem istniejących wynika również z innego schematu dawkowania leku w postaci podskórnej.

Z uwagi na potrzebę wprowadzenia kompleksowych zmian we wszystkich wnioskowanych programach lekowych dla infliksymabu, w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego analizowane są jednocześnie wszystkie rozpatrywane wskazania.

3.2. Definicja i klasyfikacja

3.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Zależnie od obecności lub braku w surowicy autoprzeciwciał (czynnika reumatoidalnego w klasie IgM² i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowym peptydom) odróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby [Szczeklik 2022].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) reumatoidalne zapalenie stawów określone jest kodem ICD-10: M 05 – serologiczne RZS oraz M 06 – inne postaci RZS [Klasyfikacja ICD-10].

² immunoglobulina M

3.2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*; ICD-10: K50) należy do grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego, zaliczana jest również do nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD) i charakteryzuje się niespecyficznymi objawami oraz występowaniem okresów remisji i nawrotów o różnym czasie trwania. Zmiany zapalne najczęściej mają charakter ogniskowy i obejmują jelito cienkie lub jelito grube. Charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest występowanie stanu zapalnego obejmującego wszystkie warstwy ściany jelita. Ponadto, w ChLC często występują objawy pozajelitowe, głównie zmiany skórne lub stawowe, a w przypadkach o ciężkim nasileniu mogą występować przetoki okołoodbytnicze i jelitowo-skórne [Baumgart 2007, Knutson 2003, Szczeklik 2022].

Wyróżnia się dwa typy ChLC: 1) typ ograniczony, w którym zmiany zapalne obejmują odcinek jelita nieprzekraczający 30 cm i występują najczęściej w okolicy krętniczo-kątniczej oraz 2) typ rozlany ChLC, w którym zmiany występują na odcinku ponad 100 cm jelita cienkiego [Łodyga 2021].

Ze względu na lokalizację zmian chorobowych wyróżnia się:

- postać zapalną ChLC (niepowikłaną), która często ulega przekształceniu w inne postaci choroby;
- postać zwężającą ChLC, dla której charakterystyczne są zmiany występujące wyłącznie w jelicie cienkim;
- postać przetokową ChLC, nazywaną także penetrującą, dla której charakterystyczne są zmiany występujące wyłącznie w okrężnicy [Hebzda 2011].

Rzuty choroby mogą mieć nasilenie ciężkie, umiarkowane lub łagodne. W celu usystematyzowania opisu fenotypu ChLC używana jest klasyfikacja montrealaska wprowadzona w 2005 roku [Bartnik 2007].

3.2.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD), definiowanych jako przewlekłe zaburzenia polegające na zapaleniu tkanek w przewodzie pokarmowym. Charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem oraz współwystępowaniem okresów remisji, co wymaga monitorowania i leczenia przez całe życie chorego [Elhag 2022, Glinkowski 2018].

Proces zapalny w WZJG obejmuje jelito grube oraz odbytnicę, ponadto zmiany chorobowe mogą rozszerzać się na proksymalne odcinki okrężnicy, przy czym nie zajmują jelita cienkiego [Elhag 2022, Peppercorn 2023]. Proces zapalny dotyczy błony śluzowej oraz powierzchniowych warstw błony podśluzowej, a w jego przebiegu u niektórych chorych dochodzi do tworzenia owrzodzeń [Gonciarz 2017].

W klasyfikacji WZJG mają najczęściej zastosowanie dwie skale kliniczne: klasyfikacja wg Truelove'a i Wittsa, umożliwiająca określenie ciężkości rzutu choroby oraz klasyfikacja WZJG oparta na ocenie rozległości zmian w jelicie grubym, mająca zastosowanie przy wyborze leczenia miejscowego lub systemowego (klasyfikacja montrealaska) [Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022].

3.2.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób reumatycznych, których głównym objawem klinicznym jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. SpA powstaje w wyniku trwającego i postępującego procesu zapalnego obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe oraz stawy kręgosłupa [PTR 2021, Stajszczyk 2020]. Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ASAS (międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii) spondyloartropatia (SpA) obejmuje: spondyloartropatię osiową (axSpA) i spondyloartropatię obwodową (pSpA) [EMA EPAR 2023, PTR 2021, NICE 2017].

Najczęstszą postacią SpA jest zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Choroba ta bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł, co skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. W etiopatogenezie SpA dominująca jest rola ludzkiego antygenu leukocytnego B27 (HLA-B27) zgodności tkankowej [Colella 2023, EMA EPAR 2023, PTR 2021, Stajszczyk 2020, Stanisławska-Biernat 2012].

3.2.5. Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [Tłustołowicz 2016].

Do charakterystycznych objawów ŁZS należą: sztywność, ból, obrzęk oraz tkliwość stawów i więzadeł, a także otaczających je ścięgien, co objawia się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) [Szczeklik 2022, Raposo 2015]. W wielu

przypadkach nie stwierdza się związku między nasileniem zmian zapalnych w stawach a wielkością zmian skórnych [Tłustochowicz 2016].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 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 postacie 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) [Tłustochowicz 2016, Ritchlin 2017].

W związku z tym, iż wszystkie wymienione powyżej postacie 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].

3.2.6. Łuszczyca

Łuszczyca (ICD-10: L.40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu. Charakteryzuje się hiperprolifracją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile [Zeng 2017, Tokuyama 2020].

Objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy. Łuszczyca nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie [Wielowieyska-Szybińska 2012, Rendon 2019].

Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych zawiera się w przedziale od 0,51% do 11,43% populacji i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby [Zeng 2017].

3.3. Etiologia i patogeneza

3.3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca poznana. Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają: predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe i infekcje oraz procesy autoimmunologiczne [Trefler 2009, Symmons 2000, Szczeklik 2022].

Pierwotne miejsce wystąpienia zapalenia stanowi błona maziowa. Najważniejszym objawem jest waskularyzacja warstwy podwyściółkowej maziówki i proliferacja komórek synowialnych, które mogą u chorych tworzyć aż 8-10 warstw (w warunkach prawidłowych obserwuje się 1-3 warstwy). Rozrostowi ulegają zarówno komórki fagocytujące, jak i sekrecyjne. Hiperplazji komórek synowialnych towarzyszy rozrost i przerost kosmków błony maziowej. Inicjacja

i podtrzymanie choroby związane jest z odpowiedzią limfocytów T (komórek pamięci), które uwalniają cytokiny – głównie interleukinę 2 (IL-2) i interferon gamma (IFN-gamma), aktywujące monocyty i makrofagi, uwalniając interleukinę 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa) oraz czynniki wzrostu. Dlatego też w naciekach zapalnych stwierdza się przewagę limfocytów T CD4 (pomocniczych) nad T CD8 (supresorowych) oraz występowanie komórek plazmatycznych. Nadżerki kostne powstają w miejscach połączenia chrząstki, okostnowego przyczepu [Szczeklik 2022].

3.3.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Chociaż etiologia ChLC nie jest w pełni poznana, to przyjmuje się, że przyczyną powstania przewlekłego stanu zapalnego jest współdziałanie różnych czynników, głównie immunologicznych, środowiskowych i genetycznych. Nie wyklucza się również występowania wrodzonych predyspozycji genetycznych do zachorowania na ChLC [Hanauer 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

Nieprawidłowo funkcjonujący śluzówkowy układ immunologiczny oraz krzyżowe reakcje z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka prowadzą do rozwoju stanu zapalnego. Limfocyty T CD4+ i CD8+, limfocyty B, komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile migrują do miejsc zajętych procesem zapalnym, gdzie są aktywowane, wytwarzają i uwalniają cytokiny prozapalne i w konsekwencji stymulują lokalny proces zapalny. W patogenezie ChLC we krwi obwodowej dochodzi do zwiększenia liczby komórek efektorowych, w tym obserwowane jest zwiększenie liczby aktywowanych limfocytów T antygeny różnicowania komórkowego 4 (CD4), limfocytów antygeny różnicowania komórkowego 8 (CD8) oraz limfocytów cytotoksycznych, nabłonkowych limfocytów cytotoxicznych (IELs) i limfocytów T zawierających białko porotwórcze. Ponadto, w błonie śluzowej jelit chorych z ChLC występuje zwiększone stężenie mastocytów, które wydzielają histaminę, tryptazę, interleukinę-16, substancję P oraz heparynę [Fedak 2010, Swora 2012].

3.3.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Etiologia WZJG nie jest w pełni poznana. Obecnie wiadomo, że najważniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka jest występowanie choroby w rodzinie (8-14% chorych na WZJG). Szacuje się, że krewni pierwszego stopnia chorego na WZJG mają czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania na tę chorobę [Lynch 2022]. Przyjmuje się, że za rozwój stanu zapalnego w przebiegu WZJG odpowiadają również liczne inne czynniki wewnętrzne a także czynniki

środowiskowe. U podłoża rozwoju choroby leżą procesy, które zaburzają barierę śluzówkową jelita, zmieniają równowagę mikroflory jelitowej oraz nieprawidłowo stymulują odpowiedź immunologiczną jelit [Porter 2020].

Polimorfizmy genetyczne w genach interleukin, receptorach interleukin oraz innych genach odgrywają kluczową rolę w regulacji stanu zapalnego w organizmie i mogą być główną przyczyną rozwoju WZJG. Znaczna część chorych na WZJG nie jest obciążona genetycznie, a do rozwoju zapalenia w obrębie jelit przyczyniają się zwiększone stężenia cytokin prozapalnych, które odpowiedzialne są za inicjowanie i podtrzymywanie stanu zapalnego. [Tomczyk 2010, Porter 2020].

Istotną rolę w patogenezie WZJG odgrywają również zaburzenia mikroflory bakteryjnej (szczególnie szczepów *Escherichia coli* oraz *Bacteroides vulgaris*), które wywołwane są przez liczne czynniki zewnętrzne, często związane z trybem życia. Do rozwoju WZJG przyczyniają się między innymi zamieszkiwanie w krajach rozwijających się oraz nowo uprzemysłowionych, przyjmowanie zachodniego stylu życia (zmniejszona aktywność fizyczna, stres), nieprawidłowe nawyki żywieniowe a także zanieczyszczenie środowiska [Tomczyk 2010, Porter 2020]. Potencjalnymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na rozwój WZJG są również zakażenia wirusowe i bakteryjne. Dodatkowo zakażenie bakteriami (np. *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Campylobacter*, *Neisseria*, *Chlamydia*) mogą wpływać na zaostrzenie WZJG. Zapalenie jelita grubego może wynikać również z zakażenia wirusami takimi jak HIV czy *Herpes simplex* [Azer 2022, Ramos 2019].

3.3.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Dokładna etiologia ZZSK nie jest znana, jednakże najprawdopodobniej za powstanie choroby odpowiedzialne jest współlistnienie różnych czynników m.in. genetycznych, immunologicznych (zaburzeń układu odpornościowego) i środowiskowych, takich jak zakażenia bakteryjne (zwłaszcza przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych). Czynniki genetyczne mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu ZZSK, co potwierdza fakt, że ryzyko zachorowania jest większe, w przypadku wystąpienia choroby u bliskiego krewnego [de Koning 2017, MP 2017].

Uważa się, że spondyloartropatie związane są z HLA-B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27), czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) oraz interleukiną (IL) 23 i 17. Antygen HLA-B27 stanowiący marker genetyczny ZZSK wykryto u 90% chorych rasy białej. Jednakże większość

osób z tym antygenem nie choruje na ZZSK, a niektórzy chorzy nie mają antygenu HLA B27 [de Koning 2017, MP 2017, Stanisławska-Biernat 2015].

Czynniki zakaźne mogą uczestniczyć w powstawaniu zapalenia w przebiegu spondyloartropatii za pośrednictwem antygenu HLA-B27. Drobnoustroje mogą łatwiej przenikać do tkanek ze względu na zwiększoną przepuszczalność błon śluzowych, którą stwierdza się u chorych na spondyloartropatie oraz mikrourazy powodujące zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy są uważane za jeden z czynników wpływających na proces tworzenia zmian zapalnych w przyczepach ścięgniastych [Zimmermann-Górska 2009].

Zapalenie początkowo powstaje w miejscach, w których więzadła łączą się z kośćmi. W czasie ustępowania zapalenia, zachodzi proces tworzenia kości w więzadłach, powodując zgrubienie, zwapnienie kości i sztywność kręgosłupa, a w zaawansowanej postaci choroby ograniczenie ruchomości kręgosłupa [MP 2017, Zhao 2012].

3.3.5. Łuszczycowe zapalenie stawów

Dokładna etiologia choroby nie jest w pełni poznana, jednak wskazuje się na wpływ czynników genetycznych na patogenezę choroby. 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, w tym m.in. urazy, które są kojarzone ze zjawiskiem Koebnera, zakażenia wirusowe i bakteryjne, stres inicjujący nieprawidłową odpowiedź układu immunologicznego oraz 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 [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].

3.3.6. Łuszczyca

Pierwotnie łuszczyca uznawana była za chorobę wynikającą z hiperprolifracji i nieprawidłowego różnicowania keratynocytów, natomiast zgodnie z aktualną wiedzą łuszczyca jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowym podłożu. Za powstanie zmian łuszcycowych odpowiadają liczne czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. Czynniki genetyczne są uznawane za szczególnie istotne w patogenezie łuszczycy. [Zeng 2017, Kamiya 2019].

Zidentyfikowano gen odpowiedzialny za predyspozycję do zachorowania na łuszcycę u ludzi rasy kaukaskiej – HLA-Cw*06, zlokalizowany na chromosomie szóstym, w obrębie kompleksu MHC (główny układ zgodności tkankowej). Badania genetyczne wykazały istnienie trzech genetycznych ścieżek podatności na łuszcycę, związanych z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów pomocniczych Th17, Th2 oraz czynnikiem NF-κB (kompleks białek działających jako czynnik transkrypcyjny). Geny obecne we wspomnianych ścieżkach zaangażowane są w procesy zapalne, proliferację naskórka oraz funkcjonowanie bariery naskórkowej [Szczerkowska-Dobosz 2011, Ogawa 2020].

3.4. Rozpoznawanie

3.4.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na klinicznych, immunologicznych i radiologicznych kryteriach klasyfikacyjnych, opracowanych wspólnie przez ACR (Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) oraz EULAR (Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi). Kryteria EULAR/ACR umożliwiają rozpoznanie RZS we wcześniej fazie choroby [Szczeklik 2022].

Kryteria podzielono na cztery grupy: zajęcie stawów, wyniki badań serologicznych, czas trwania objawów błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość) stawów zajętych klinicznie w chwili

oceny chorego oraz wskaźniki ostrej fazy: CRP (białko C-reaktywne) oraz OB (odczyn Biernackiego – miara szybkości opadania czerwonych krwinek w osoczu w jednostce czasu). Jako zajęcie stawu określa się obrzęk lub tkliwość w trakcie badania wskazujące na zapalenie stawów, które można potwierdzić za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego i stawu śródstopno-paliczkowego I (są one typowo zajęte w chorobie zwyrodnieniowej stawów). RZS rozpoznaje się, jeżeli chory uzyskał co najmniej 6 punktów według tych kryteriów [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2022].

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonanie badań laboratoryjnych (OB, CRP, czynnik reumatoidalny, morfologia krwi z obrazem odsetkowym, aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), proteinogram osocza) [Szczeklik 2022]. U chorych wykonuje się również badanie płynu stawowego (płyn stawowy u chorych na RZS jest jasny, nieco mętny, zawiera 50 000 leukocytów w 1 mm³ (wartość prawidłowa ≤2 000/mm³), z czego 85% stanowią granulocyty (wartość prawidłowa <25%) [Szczeklik 2022].

Badania obrazowe stanowią ważny element diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów. Obejmują one badanie radiologiczne, ultrasonografię (USG), rezonans magnetyczny (MRI) oraz tomografię komputerową (TK) [Szczeklik 2022].

3.4.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Obecnie nie istnieją jednoznaczne kryteria pozwalające na rozpoznanie choroby. Ze względu na brak charakterystycznych objawów oraz okresy naprzemiennych zaostrzeń i remisji, rozpoznanie choroby jest złożone i opiera się na ogólnej ocenie klinicznej oraz jest potwierdzane za pomocą wyników badań biochemicznych, radiologicznych czy histologicznych [Łodyga 2021].

Do najczęstszych objawów choroby należą: biegunki, bóle brzucha oraz utrata masy ciała, w przypadku występowania tych objawów u osoby młodej zawsze należy podejrzewać ChLC [Łodyga 2021]. Badania przedmiotowe, endoskopowe i obrazowe pozwalają na identyfikację zmian zapalnych w jelitach oraz w pozostałych odcinkach przewodu pokarmowego. Przed rozpoznaniem ChLC konieczne jest wykonanie diagnostyki różnicowej innych chorób o podobnym obrazie klinicznym, w zależności od lokalizacji zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym [Szczeklik 2022].

W ChLC badanie endoskopowe jelita grubego oraz jelita krętego z pobraniem wycinków jest podstawą do rozpoznania choroby. Badanie to umożliwia dodatkowo ocenę aktywności choroby i rodzaju oraz rozległości zmian. Przeprowadza się ileokolonoskopię, czyli kolonoskopię z oceną końcowego odcinka jelita krętego, w trakcie której pobiera się ≥ 2 wycinków z jelita krętego i z każdego segmentu jelita grubego [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Obrazy z badań USG, TK oraz RM pozwalają na ocenę grubości oraz szerokości światła jelita i umożliwiają uwidocznienie zmian chorobowych, takich jak ropnie, zwężenia i przetoki, które znajdują się poza światłem przewodu pokarmowego lub w jelicie cienkim [Łodyga 2021, Szczeklik 2022]. Badanie kontrastowe jelit pozwala na ocenę odcinkowych zmian w jelicie cienkim i/lub grubym, w tym również powikłań, takich jak zwężenia, przetoki i charakterystyczne owrzodzenia [Szczeklik 2022]. Do oceny histopatologicznej wykorzystuje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii, jednak ich wartość jest ograniczona [Szczeklik 2022].

Na podstawie oceny objawów klinicznych oraz testów laboratoryjnych oparto wiele skal pozwalających na ocenę aktywności klinicznej ChLC. Najczęściej wykorzystywane skale to: CDAI (klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz HB (wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa) [Baumgart 2007, Łodyga 2021]. Charakterystykę tych skali przedstawiono w załączniku 8.3.

3.4.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Rozpoznanie WZJG na wczesnym etapie choroby jest trudnym i złożonym procesem. Trafna diagnoza stawiana jest często dopiero po kilku latach trwania choroby, co znacznie zwiększa ryzyko rozwoju poważnych powikłań a nawet może prowadzić do zgonu. Rozpoznanie WZJG zazwyczaj związane jest z diagnostyką niedokrwistości, spadku masy ciała lub obecności krwi utajonej w stolcu [Klimaszewska 2022].

Przy rozpoznaniu WZJG bierze się pod uwagę m.in. obraz kliniczny choroby, wyniki badań laboratoryjnych, endoskopowych i histopatologicznych (wycinek błony śluzowej jelita grubego) oraz badań obrazowych (USG, RTG jamy brzusznej, TK i MRI) [Rydzewska 2022].

Przy rozpoznaniu WZJG podstawowe znaczenie ma endoskopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego (z oceną histologiczną wycinków błony śluzowej) i według najnowszych wytycznych *PTG 2023* badanie to jest niezbędne do postawienia właściwej diagnozy. Badanie endoskopowe jest obecnie najczęściej wykorzystywanym badaniem diagnostycznym

w gastrologii i chirurgii przewodu pokarmowego. Często przeprowadzanym pierwszym badaniem jest fiberosigmoidoskopia w połączeniu z pobraniem wycinków do badania histologicznego [PTG 2023, Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022].

Przy rozpoznaniu WZJG powinna zostać również przeprowadzona diagnostyka różnicowa której uwzględniane są najczęściej choroba Leśniowskiego-Crohna, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, biegunki bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze (np. bakterie z rodzaju *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* czy rotawirusy, adenowirusy), rak odbytnicy lub esicy, niedokrwiennie zapalenie okrężnicy, zapalenie uchyłków okrężnicy oraz popromienne zapalenie odbytnicy [Rydzewska 2022, Azer 2022].

Do oceny aktywności WZJG u dorosłych chorych służy skala Mayo [Gawron-Kiszka 2023, PTG 2023]. Za pomocą tej skali mierzona jest aktywność choroby w ramach oceny chorego w *Programie Lekowym B.55*. W skali CDAI brane pod uwagę są 4 zmienne: dobową liczbą krwawień, krwawienie z jelita grubego, stan jelita oceniany na podstawie badania endoskopowego oraz ocena stanu i objawów występujących u chorego, której dokonuje lekarz [PTG 2023, Glinkowski 2018]. Szczegółowa charakterystyka ww. skali znajduje się w załączniku 8.3.

3.4.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Rozpoznanie ZZSK rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu [Wiland 2012]. Opóźnienie rozpoznania ZZSK jest dłuższe niż w wielu innych chorobach reumatycznych. Średnie opóźnienie diagnostyczne ZZSK wynosi 6,7 roku. W Polsce w przypadku osiowych spondyloartropatii opóźnienie diagnostyczne sięga nawet 10 lat [Stajszczyk 2022, CADTH 2020a].

Diagnostyka choroby powinna się opierać na zebraniu wywiadu lekarskiego, zbadaniu ruchomości kręgosłupa oraz wykonaniu podstawowych badań laboratoryjnych, zdjęć rentgenowskich stawów krzyżowo-biodrowych i – jeśli to wskazane – zdjęć kręgosłupa. Badanie MRI ma zastosowanie we wczesnym stadium choroby, kiedy na zdjęciach stawów krzyżowych nie ma jeszcze zmian, a mimo to lekarz podejrzewa spondyloartropatię lub ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

U osób z zapalnym bólem kręgosłupa, które nie mają zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych, oznacza się obecność antygenu HLA-B27 we krwi i/lub wykonuje się

badanie rezonansu magnetycznego tych stawów. Na podstawie obecności antygenu HLA-B27 i/lub zmian w MRI można wcześniej rozpoznać spondyloartropatię osiową. Nie u wszystkich chorych na spondyloartropatię w przyszłości rozwinię się ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

Wyodrębniono 2 główne rodzaje kryteriów diagnostycznych całej grupy SpA:

- kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 r. – zestaw objawów, z których żaden nie jest bezwzględnie konieczny, aby u chorego rozpoznać SpA;
- kryteria proponowane przez ESSG (Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii) z 1991 r. – obejmują kryteria wstępne oraz mniejsze [Wiland 2012, Berg van den 2011, PTR 2007].

W 2010 roku ASAS wprowadziła kryteria diagnostyczne, m.in. dla osiowej spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne rozpoznanie choroby, zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w obrazie radiograficznym stawów krzyżowo-biodrowych (na ogół upływa 6-8 lat zanim zapalenie będzie widoczne na zdjęciu rentgenowskim) [Berg van den 2011, Stanisławska-Biernat 2012].

3.4.5. Łuszczycowe zapalenie stawów

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 (kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów) 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]. 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 [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 naczyniówki oka, konieczne jest również badanie okulistyczne [Szczeklik 2022].

W ramach diagnostyki obrazowej ŁZS wykonuje się RTG, rezonans magnetyczny i badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem techniki Dopplera [Szczeklik 2022, Sokolik 2015].

3.4.6. Łuszczyca

Najczęstszym klinicznym typem łuszczycy jest przewlekła łuszczyca plackowata (80-90% chorych) [Kim 2017]. Diagnostyka chorych opiera się głównie na klinicznej obserwacji stopnia zaawansowania zmian łuszczycowych oraz odsetka zajętej powierzchni skóry. Niezwykle ważne podczas diagnozowania łuszczycy jest uwzględnienie jakości życia chorego, gdyż jego poprawa wydają się głównym celem leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe kryteria rozpoznania, osoby dotknięte tym schorzeniem dzieli się na grupę osób z łuszczycą łagodną lub umiarkowaną do ciężkiej [Rendon 2019].

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

3.5.1.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U ponad 50% osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w początkowym okresie choroby nie stwierdza się typowych zmian radiologicznych w stawach. Często RZS objawia się początkowo jedynie ogólnym osłabieniem, uczuciem zmęczenia, rozbicia, stanem podgorączkowym, poceniem się, spadkiem łaknienia i ubytkiem masy ciała [Jura-Póttorak 2011].

Wśród objawów RZS wyróżnia się:

- objawy charakterystyczne: ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, sztywność poranna o różnym czasie trwania;
- objawy ogólnoustrojowe: stan podgorączkowy, ból mięśni, uczucie zmęczenia, brak łaknienia, niewielka utrata masy ciała;
- zmiany w układzie ruchu: zapalenie stawów najczęściej symetryczne [Szczeklik 2022].

Typowe zmiany w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów mają charakter symetryczny i dotyczą głównie małych stawów dłoni. Częstym objawem choroby jest występowanie sztywności porannej, której stopień nasilenia i czas trwania jest proporcjonalny do stadium zaawansowania choroby, co stanowi wskaźnik aktywności zapalenia. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi również do zmian pozastawowych, obejmujących m. in. zanik mięśni, zapalenie pochewek ścięgien i samych ścięgien, powstawanie guzków reumatoidalnych oraz zmian w narządach wewnętrznych, a do najczęstszych powikłań układowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów należą m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna, włóknienie płuc [Jura-Póttorak 2011].

Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów jest indywidualny. U 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok. 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. Jedynie u 10% chorych remisje są długotrwałe – kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg choroby jest epizodyczny (tzw.

palindromiczny) lub samoograniczający się. Zaostrzenia choroby łączą się z nasileniem objawów klinicznych, zwiększeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, zmniejszeniem wydolności czynnościowej oraz wzrostem OB i CRP [Szczeklik 2022].

Według Steinbrockera w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wyróżnia się cztery okresy kliniczne choroby (wczesny, zmiany umiarkowane, zmiany zaawansowane/ciężkie, schyłkowy/końcowy) [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2022].

3.5.1.2. Rokowanie i powikłania

Przebieg RZS oraz odpowiedź na leczenie są indywidualnie zróżnicowane u poszczególnych chorych. Postęp choroby może być najszybszy w ciągu pierwszych lat jej trwania, a u części chorych przebieg i progresja zmian ma charakter ciągły. Należy zwrócić uwagę, iż na korzystne rokowanie, zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego, szczególny wpływ ma czas, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia odpowiedniego, najskuteczniejszego leczenia (tzw. okno terapeutyczne). U chorych z RZS czas ten wynosi 12 tygodni [Głuszko 2012, NICE 2018].

Chorzy na RZS żyją przeciętnie 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, których przyczyną jest RZS [Symmons 2000, Szczeklik 2022]. W ostatnich latach, z powodu rozpowszechnienia terapii biologicznych, a także odpowiednio szybkiego wdrożenia pierwszego leczenia, zwiększa się odsetek chorych z utrzymującą się niską aktywnością choroby, a co się z tym wiąże, niepełnosprawność będzie rozwijała się wolniej i u mniejszego odsetka chorych [Cross 2014, Gwinnutt 2017].

Nawracające zaostrzenia choroby zwiększają ryzyko uszkodzenia stawów, będących najczęstszym powikłaniem choroby, prowadzącym do upośledzenia funkcjonowania fizycznego oraz codziennych aktywności, odczuwania bólu i zmęczenia, niezdolności do pracy oraz obniżenia jakości życia. Nieodpowiednio dobrane leczenie zaostrza postęp choroby, a w konsekwencji znacząco obciąża ekonomicznie i społecznie chorego oraz system opieki zdrowotnej [Bertin 2016, Taylor 2016, Gulacsi 2015].

3.5.1.3. Monitorowanie postępów choroby

Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz efektywność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii. Jest to niezwykle istotne, gdyż długotrwale utrzymująca się wysoka aktywność choroby prowadzi do szybkiej degradacji stawów, rozwoju zmian radiologicznych, postępu zmian narządowych oraz ograniczenia sprawności fizycznej chorego [Jura-Półtorak 2011].

Charakterystykę poszczególnych parametrów służących do monitorowania postępu RZS przedstawiono w załączniku 8.3.

3.5.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

3.5.2.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Do głównych objawów w chorobie Leśniowskiego-Crohna należą osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym i utrata masy ciała spowodowana niedostatecznym odżywianiem lub zespołem upośledzonego wchłaniania. W ChLC u ok. 70-90% chorych występują biegunki, w których rzadko pojawia się domieszka krwi, bóle brzucha o różnym nasileniu i lokalizacji, brak łaknienia oraz nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2022].

Początkowo w ChLC zajęciu ulega błona śluzowa, a wraz z postępowaniem choroby zmiany zapalne obejmują wszystkie warstwy jelita, co może prowadzić do powstania przetok, ropni i zwężeń. [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2022]. Zmiany mogą występować we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego, dlatego też objawy kliniczne zależą głównie od lokalizacji i rozległości zmian zapalnych oraz stopnia ich zaawansowania:

- zmiany obejmujące końcowy odcinek jelita krętego (*ileitis terminalis*) – dotyczą 40 -50% chorych;
- zmiany obejmujące równocześnie jelito cienkie i grube (*ileocolitis*) – dotyczą 30 – 40% chorych;
- zmiany obejmujące wyłącznie jelito grube – dotyczą 20% przypadków [Szczeklik 2022].

3.5.2.2. Rokowanie i powikłania

ChLC wiąże się z niepomyślnym rokowaniem, a przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. Całkowite wyleczenie nie jest prawdopodobnie możliwe, a u większości chorych uzyskuje się jedynie okresową remisję [Szczeklik 2022].

Niektóre czynniki ryzyka są związane z cięższym przebiegiem choroby, wśród nich należy wyróżnić palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania ChLC, postać zwężająca i przetokowa oraz typ rozlany choroby. Zaprzestanie palenia papierosów istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych z ChLC. Wiadomo również, że występowanie zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [Łodyga 2021].

U około połowy chorych z ChLC wymagane jest leczenie operacyjne, przy czym u większości chorych wyniki operacji nie są w pełni zadowalające i u co drugiego chorego zabieg taki należy powtórzyć [Szczeklik 2022]. Ponadto w wytycznych *ECCO 2018* podkreślono, że zbyt krótkie stosowanie wybranego leczenia wpływa na przebieg choroby i wiąże się z ryzykiem szybkiego nawrotu. Co więcej, jeśli po zbyt szybkim przerwaniu terapii, ponownie rozpocznie się leczenie, to nie u wszystkich chorych zostanie osiągnięta remisja [ECCO 2018].

Do charakterystycznych dla ChLC powikłań zalicza się przetoki wewnętrzne i zewnętrzne, zwężenie światła jelit oraz ropnie międzypętlowe. U ok. 20 – 30% chorych występują powikłania pozajelitowe, które mogą pojawić się przed zmianami w przewodzie pokarmowym (m.in. zmiany stawowe, skórne i oczne) [Kosińska 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

3.5.2.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie chorych na ChLC obejmuje:

- badania laboratoryjne – morfologia krwi, stężenie CRP i OB świadczące o stanie zapalnym, stężenie laktoferyny oraz kalprotektyny w stolcu, która w przypadku zmian zlokalizowanych w jelicie grubym koreluje z aktywnością zapalenia, wykładniki cholestazy (fosfataza zasadowa), pozwalające na wykrycie zapalenia dróg żółciowych, stężenie żelaza, białka całkowitego i albumin w celu oceny stany odżywienia i zaburzeń wchłaniania;

- badania endoskopowe (kolonoskopia) – ocena wygojenia zmian śluzówkowych (ang. *mucosal healing*) służy do monitorowania skuteczności leczenia. Jednakże o stanie błony śluzowej jelita świadczą też wyniki oznaczeń markerów stanu zapalnego, z uwagi na udowodnioną dobrą korelację pomiędzy stężeniem kalprotektyny w stolcu, a gojeniem śluzówkowym, dlatego też oznaczenie tego markera może stanowić alternatywę dla wykonywania kolonoskopii;
- ocenę w skali CDAI i za pomocą wskaźnika HB – monitorowanie aktywności choroby [Łodyga 2021].

Osiągnięcie remisji klinicznej nie zapobiega powstawaniu powikłań, dlatego też w celu uniknięcia trwałych uszkodzeń przewodu pokarmowego i zmniejszenia ryzyka kolejnych powikłań, konieczne jest uzyskanie remisji klinicznej, biochemicznej oraz endoskopowej [Łodyga 2021].

3.5.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

3.5.3.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, z długimi okresami remisji przerywanymi ostrymi nawrotami choroby [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022]. Do czynników predysponujących do zaostrzenia WZJG należą m.in.: stres, zmiany w diecie, przyjmowanie leków przeciwbólowych (szczególnie NLPZ) oraz zakażenia jelit i innych narządów leczone za pomocą antybiotyków [Rydzewska 2022].

Obraz kliniczny WZJG nie jest charakterystyczny, a objawy mogą się różnić w zależności od rozległości zmian oraz nasilenia choroby. Przewlekły proces zapalny obejmujący błonę śluzową i podśluzową jelita grubego powoduje występowanie objawów takich jak m.in.: biegunki o zmiennym stopniu nasilenia, naprzemienne biegunki i zaparcia, zależne od częstotliwości występowania choroby oraz odcinków jelita, które są objęte chorobą, obecność śluzu i krwi w stolcu, wodniste stolce, a także fałszywa potrzeba wypróżniania, co może powodować odczucia bólowe [Gonciarz 2017, Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Ogólnoustrojowe objawy WZJG mogą wykraczać poza jelita oraz przewód pokarmowy: ból i zapalenie stawów, kamienie w pęcherzyku żółciowym i niektóre choroby wątroby oraz zmiany skórne, takie jak rumień guzowaty. Utrudnia to postawienie prawidłowego rozpoznania

[Klimaszewska 2022]. Najczęstszym pierwotnym umiejscowieniem zmian chorobowych w przebiegu WZJG jest odbytnica [Gonciarz 2017].

Najniebezpieczniejsza postać WZJG, nazywana piorunującym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, charakteryzuje się szerokim spektrum zmian chorobowych, które obejmują całą okrężnicę. Skutkiem choroby jest występowanie obfitych biegunek oraz bardzo dotkliwego bólu brzucha, co może prowadzić do poważnego odwodnienia organizmu oraz wstrząsu [Klimaszewska 2022].

Bardzo ważnym objawem wszystkich postaci WZJG jest nasilenie parcia na stolec. Stanowi on jeden z najczęstszych objawów WZJG, który występuje co najmniej raz dziennie u >50% chorych [Petryszyn 2018]. Dolegliwość ta, stanowi obciążenie zarówno dla samych chorych jak i pracowników ochrony zdrowia [Schreiber 2013, Louis 2020]. Nasilenie parcia na stolec, pomimo wysokiej częstości występowania i stosowania przez chorych zaawansowanych terapii WZJG, nadal pozostaje objawem nieskutecznie leczonym [Schreiber 2022].

3.5.3.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie w czasie pierwszej dekady od rozpoznania jest często na ogół dobre, a u większości chorych dochodzi do remisji [Lynch 2022]. Przewidywana długość życia chorych na WZJG jest podobna do populacji ogólnej, a umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej [Szczeklik 2022, Peppercorn 2023, Lynch 2022]. Niemniej jednak, trzeba podkreślić, że WZJG stanowi poważną chorobę, której przebieg czasami jest trudny do przewidzenia, a rokowanie nie jest pewne [Szczeklik 2022].

Najczęstszym powikłaniem jelitowym, występującym u około 13% chorych jest polipowatość zapalna, która jest miejscowym powikłaniem WZJG świadczącym o ciężkim uszkodzeniu błony śluzowej. Do jej wystąpienia może dojść już w czasie pierwszego rzutu choroby [Rydzewska 2022]. Długotrwałe powikłania WZJG obejmują zwężenia światła jelita, dysplazję tkanki i wystąpienie raka jelita grubego [Peppercorn 2023].

Szacuje się, że u chorych na WZJG ryzyko zachorowania na raka jelita wynosi 2% po 10 latach i 8% po 20 latach. Do czynników predysponujących należą m.in.: czas trwania WZJG >8 lat (najważniejszy czynnik), młody wiek w momencie rozpoznania i zajęcie wielu odcinków jelita [Peppercorn 2023, Rydzewska 2022]. Ponadto, w wielu przypadkach mogą pojawić się objawy zapalne pozajelitowe, obejmujące inne narządy i układy. Niektóre z tych objawów występują

głównie podczas okresów rzutów choroby jelita grubego, a ich nasilenie ulega zmniejszeniu wraz z cofaniem się stanu zapalnego jelita grubego [Rydzewska 2022].

Wrzodzące zapalenie jelita grubego o ciężkim przebiegu może prowadzić do wystąpienia poważnych, zagrażających życiu powikłań. W przypadku nasilonych krwawień z przewodu pokarmowego, istnieje ryzyko poważnej niedokrwistości, która wymaga przetoczenia krwi [Klimaszewska 2022]. Warto zaznaczyć, że konsekwencją przebiegu WZJG może być również wystąpienie zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i lęk, które znacznie obniżają jakość życia chorych [Schreiber 2022, Dubinsky 2021].

3.5.3.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie chorych na WZJG obejmuje:

- badania rutynowe – morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenie elektrolitów i frakcji białkowych;
 - badania mające na celu wykrycie powikłań związanych z wątrobą i drogami żółciowymi – w ramach tych badań zaleca się okresowe oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, aktywności fosfatazy zasadowej oraz glutamylotranspeptydazy. W przypadku podejrzenia obecności pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych u chorych na WZJG, najczęściej przeprowadzanym testem diagnostycznym jest cholangiografia rezonansem magnetycznym. Jeśli wyniki są niejednoznaczne, zaleca się przeprowadzenie biopsji wątroby;
 - w ramach nadzoru onkologicznego, chorzy są poddawani badaniom, takim jak kolonoskopia lub chromoendoskopia. Pierwsze badanie tego rodzaju powinno być przeprowadzone po 8 latach od rozpoznania choroby. W przypadku chorych z rozległym zajęciem okrężnicy i dużą aktywnością zapalną, zaleca się przeprowadzanie kolonoskopii nawet co rok. Jeśli zajęta jest odbytnica, nie ma konieczności wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego [Rydzewska 2022, Ungaro 2017, ECCO 2017].
-

3.5.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3.5.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Głównym objawem klinicznym ZZSK jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. W przebiegu choroby może dojść do wystąpienia objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto ZZSK może doprowadzić do współwystępowania zaburzeń innych układów i narządów, w tym m.in. układu krążenia, układu oddechowego oraz zaburzeń widzenia [PTR 2021, MP 2017].

Szczegółowy opis objawów klinicznych występujących w przebiegu ZZSK przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Opis objawów klinicznych występujących w przebiegu ZZSK

Rodzaj objawów	Opis
Pierwsze objawy choroby	<ul style="list-style-type: none"> ból okolicy krzyżowej kręgosłupa – najczęściej jedno- lub obustronny, często naprzemienny, promieniujący do pośladków. Ból tępy, trudny do umiejscowienia i stopniowo narastający w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, z zapalnym charakterem i kilkoma charakterystycznymi cechami m.in.: rozpoczyna się przed 40. r.ż. i nie ustępuje w spoczynku; ból szyjnego odcinka kręgosłupa – jako pierwszy objaw w niektórych przypadkach (zwłaszcza u kobiet); stan podgorączkowy/gorączka; utrata apetytu; poczucie ogólnego rozbicia i zmęczenie; ból w innych lokalizacjach niż kręgosłup (np. ból pięty przy zapaleniu przyczepu ścięgna Achillesa); zapalenie naczyńówki oka lub zapalenie jelit – w niektórych przypadkach, poprzedza o kilka lat wystąpienie objawów ze strony narządu ruchu;
Objawy w miarę postępu choroby	<ul style="list-style-type: none"> ból, sztywność i ograniczenie ruchomości obejmujące również wyższe piętra kręgosłupa (odcinek szyjny, kręgosłup piersiowy i żebra); <ul style="list-style-type: none"> (chorzy oddychają głównie torem przeponowym), zapaleniem stawów klatki piersiowej powodujące jej ból i tkliwość, które nasilają się przy głębokim wdechu, kaszlu i kichaniu (wymaga różnicowania z innymi chorobami, np. płuc i serca); zmęczenie wynikające m.in. przewlekłego stanu zapalnego i problemów ze snem; stopniowe, nieodwracalne uszkodzenia kości (erozja i skleroza kości).
Objawy na zaawansowanym etapie choroby	<ul style="list-style-type: none"> całkowita utrata ruchomości kręgosłupa i ciężkie inwalidztwo; charakterystyczna, pochylona do przodu sylwetka, utrudniająca patrzenie do przodu i poruszanie się; często występujące zniekształcenie i przykurcz innych stawów (zwłaszcza biodrowych i kolanowych).
Objawy stawowe (obwodowa postać ZZSK)	<ul style="list-style-type: none"> ból, obrzęk i ograniczenie ruchomości innych stawów, m.in. bioder, kolan, stawów skokowych, barków, połączeń żeber z kręgosłupem i mostkiem, stawów żuchwowych, a także drobnych stawów rąk i stóp (obwodowe objawy ZZSK, występujące u 25–30% chorych);

Rodzaj objawów	Opis
Objawy pozastawowe	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia widzenia – zapalenie błony naczyniowej oka – tęczoówki u ok. 30% chorych na ZZSK objawiające się zaczerwienieniem oka, bólem i światłowstrętem; • zaburzenia układu krążenia; • zaburzenia płuc; • zaburzenia przewodu pokarmowego, w tym bardzo często – nieswoiste zmiany zapalne jelit, najczęściej nie dające żadnych objawów klinicznych; • objawy neurologiczne – uszkodzenie struktur nerwowych w przypadku podwichnięcia lub złamania kręgow, które u chorych z ZZSK mogą wystąpić nawet po niewielkim urazie lub upadku; • zaburzenia nerek – w wyniku ZZSK lub z powodu stosowania leczenia NLPZ.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: PTR 2021, Stanisławska-Biernat 2015, MP 2017, NASS 2014

3.5.4.2. Rokowanie i powikłania

Osiowa SpA dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet w wieku produkcyjnym. U chorych na SpA, w tym na postać osiową, występują ograniczenia stanu funkcjonalnego oraz obniżenie jakości życia. Ponadto istotne jest, iż oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe [Stajszczyk 2020, NASS 2014].

U chorych na spondyloartropatię ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest zwiększone od 1 do 5 razy w porównaniu ze zdrową populacją. Przekłada się to na wyższe ryzyko zgonu. Co ważne, tak duże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy chorych w średnim wieku około 30 lat [Instytut Reumatologii 2014].

Wczesne rozpoznanie choroby i szybkie rozpoczęcie leczenia w korzystny sposób wpływają na rokowanie. Właściwie leczona i ustabilizowana SpA może nie wykazywać żadnych objawów, a część chorych może powrócić do normalnego funkcjonowania [ArthAus 2019]. Dlatego ważnym aspektem w leczeniu SpA jest możliwość szerokiego dostępu do szybkiej diagnostyki oraz wszystkich zarejestrowanych sposobów leczenia [Stajszczyk 2022].

3.5.4.3. Monitorowanie postępów choroby

Celem leczenia chorych z ZZSK jest zmniejszenie nasilenia objawów, utrzymanie elastyczności kręgosłupa i prawidłowej postawy, zmniejszenie ograniczeń funkcjonalnych, utrzymanie zdolności do pracy, zmniejszenie powikłań choroby oraz spowolnienie postępu uszkodzeń strukturalnych [EMA EPAR 2023].

Monitorowanie chorych powinno obejmować:

- wywiad i badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na działania niepożądane leków;
- ocenę aktywności choroby;
- okresową ocenę ruchomości kręgosłupa oraz ocenę funkcjonowania chorego;
- badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, stosowanego leczenia i wytycznych ASAS [Stanisławska-Biernat 2015].

Do oceny skuteczności leczenia służą m.in. wskaźniki BASDAI (wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa), BASFI (skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej), BASMI (skala służąca do oceny ruchomości stawów), ocena bólu kręgosłupa na skali wizualnej oraz wskaźniki ostrej fazy [EMA 2017, Wiland 2008].

Najczęściej wykonywanymi badaniami laboratoryjnymi służącymi do oceny aktywności choroby są badania krwi: OB lub CRP. Ich podwyższenie może świadczyć o aktywnym procesie zapalnym [Stanisławska-Biernat 2015].

Miarą tego, czy chory dobrze odpowiada na zastosowane leczenie, jest nasilenie bólu kręgosłupa, obecność bólu stawów obwodowych, czas i nasilenie sztywności porannej, nasilenie uczucia ogólnego zmęczenia, a także zwiększenie stężenia CRP w surowicy i/lub zwiększenie OB. Zajęcie stawów obwodowych, szczególnie stawu biodrowego oraz nawracające zapalenie tęczówki świadczy zwykle o ciężkim przebiegu choroby [Stanisławska-Biernat 2015].

Należy prowadzić regularną ocenę aktywności choroby, funkcji oraz zmian strukturalnych za pomocą odpowiednich instrumentów (np. kryteriów ASAS). Do długoterminowego monitorowania uszkodzeń strukturalnych można wykorzystać badanie RTG stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa. Do oceny i monitorowania aktywności osiowej SpA można wykorzystać MRI stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa [Zimmermann-Górska 2018].

Szczegółowy opis parametrów stosowanych w celu monitorowania choroby i wyników leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową przedstawiono w Załączniku 8.3.

3.5.5. Łuszczycowe zapalenie stawów

3.5.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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 ścięgnistych, więzadeł lub torebek stawowych. Zwykle wywołują one ból i tkiwość, 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 [Szczeklik 2022].

Na podstawie występowania czynników takich jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz obecność palców kielbaskowatych, zdefiniowano trzy podtypy ŁZS, różniące się stopniem zaawansowania choroby – postać łagodną, umiarkowaną i ciężką [Sokolik 2015]. 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. 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].

3.5.5.2. 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, w tym m.in.: niealkoholową marskość wątroby, stłuszczenie wątroby, chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Oprócz tego, chorzy na ŁZS mogą być narażeni również na inne problemy zdrowotne, w tym na zwłóknienie płuc [Sokolik 2015].

3.5.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba, która charakteryzuje się dużą heterogenicznością objawów. 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 ścięgnistych;
- 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 8.3.5.

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

3.5.6. Łuszczyca

3.5.6.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Zapowiedzią powstania zmian łuszczycowych jest pojawienie się na skórze różowo – czerwonych grudek pokrytych delikatną łuską o zabarwieniu srebrnym lub żółtawym. Z czasem zmiany te łączą się w plackowate wykwity mogące zajmować znaczną powierzchnię ciała [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy obejmują:

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

Wyróżnia się kilka typów łuszczycy:

1. łuszczyca plackowata – stanowi najczęściej występujący (80 – 90% przypadków) typ łuszczycy. Charakterystyczny objaw to duże, wyraźnie odgraniczone od zdrowej skóry,

rumieniowate zmiany o średnicy od 1 do kilkunastu centymetrów. Zmiany mogą występować na ograniczonej powierzchni skóry, mogą też jednak pokrywać większość ciała osoby chorej. Wykwity w łuszczycy plackowatej mają kształt okrągły lub owalny, najczęściej lokalizują się na owłosionej skórze głowy, tułowiu, pośladkach, kończynach – zwłaszcza w obszarze łokci i kolan. W przypadku zmian zlokalizowanych w okolicach stawów, na dłoniach oraz podszwach stóp mogą pojawiać się bolesne pęknięcia skóry. Około 80% przypadków łuszczycy plackowatej stanowi choroba o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, 20% to natężenie umiarkowane do ciężkiego, obejmujące więcej niż 5% powierzchni skóry, bądź umiejscowione w kluczowych z punktu widzenia chorego lokalizacjach ciała (dłonie, stopy, twarz, okolice narządów płciowych);

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

Schorzeniem często współwystępującym z łuszczycą jest łuszczycowe zapalenie stawów. Występuje ono u około 25% chorych na łuszczycę. Zazwyczaj ŁZS jest wtórne do zmian występujących na skórze, zdarzają się jednak przypadki ŁZS nie poprzedzone manifestacją objawów skórnych łuszczycy [Wielowieyska-Szybińska 2012, Ogdie 2020, Kim 2017].

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

3.5.6.2. Rokowanie i powikłania

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

Badania wskazują na fakt współistnienia innych schorzeń, które nieleczone mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych (m.in. cukrzyca, nadciśnienie, wrzodziejące zapalenie jelit czy choroba Leśniewskiego – Crohna) Istnieją również doniesienia o współistnieniu łuszczycy i zespołu metabolicznego (zespół schorzeń obejmujący otyłość brzuszna, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzyce typu 2). U około 1/3 osób chorych równoległe do łuszczycy pojawia się łuszczycowe zapalenie stawów [Wielowieyska-Szybińska 2012, Rendon 2019].

3.5.6.3. Monitorowanie postępów choroby

Nie istnieją wskaźniki umożliwiające bezpośredni pomiar stopnia nasilenia łuszczycy, lub pozwalające ocenić odpowiedź chorego na zastosowaną terapię. Ocena odbywa się za pomocą skal pomiarowych stosowanych przez lekarzy (ocena stanu skóry chorego) oraz chorych (subiektywne odczucia związane z chorobą). Skal oceniających stopień nasilenia łuszczycy istnieje kilkadziesiąt, jednak najczęściej stosowanymi są PASI, BSA (wskaźnik powierzchni ciała), DLQI (wskaźnik jakości życia) [Bożek 2016, Rendon 2019]. W przypadku, gdy wskaźnik PASI i/lub BSA wynosi powyżej 10 punktów, a jednocześnie wskaźnik DLQI przybiera wartość wyższą niż 10 punktów, rozpoznaje się łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [PTD 2018 II].

Skale określające aktywność choroby zostały szczegółowo przedstawione w załączniku 8.3.5

Ze względu na często występujące choroby towarzyszące łuszczycy zaleca się, by każdy chory (zwłaszcza osoby z łuszczycą o nasileniu ciężkim) był raz do roku monitorowany pod kątem potencjalnie rozwijającego się łuszczycowego zapalenia stawów, a także w kierunku zaburzeń takich jak insulinooporność, dyslipidemia aterogenna, nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu sercowo-naczyniowego [PTD 2018 II].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szczegółowe obliczenia dotyczące wielkości poszczególnych populacji docelowych zostały zaprezentowane w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

3.6.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Epidemiologia

Częstość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji zawiera się w przedziale od 0,5% do 1,5%. W Ameryce Północnej oraz państwach Europy Północnej, częstość występowania zachorowań na RZS szacuje się na 20-50 przypadków na 100 000 osób, natomiast zapadalność szacuje się na 3-5 przypadków na 100 000 osób.

Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób. Obecnie szacuje się, że ok. 80% zachorowań na RZS rozwija się między 35. a 50. rokiem życia, przy czym kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Jednak w przypadku RZS o początku w starszym wieku proporcja zachorowań u obu tych płci zbliża się do wartości 1:1. [Batko 2019, Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2022]. W populacji >55. roku życia częstość występowania RZS szacuje się na około 2%, co stanowi ogółem około 1/5-1/3 przypadków chorych na RZS [Targońska-Stępiak 2019].

W Polsce, co roku notuje się od 8 do 16 tysięcy nowych zachorowań na RZS [Koliąg 2014]. Według polskich danych z 2017 r., średni czas od wystąpienia objawów do pierwszego kontaktu z lekarzem wynosił około 3,5 miesiąca. Rozpoznanie RZS trwało średnio około 9 miesięcy [Batko 2019]. Dane wskazują ponadto na istotne różnice między obszarami miejskimi i wiejskimi w Polsce, ze wskaźnikiem zachorowalności wynoszącym odpowiednio 5-8 i 3,7 na 1 000 mieszkańców. Autorzy sugerują, że może to wynikać z ograniczonego dostępu do reumatologów i wyższego odsetka nierozpoznanych chorych. Podkreśla to potrzebę posiadania wiarygodnych danych w celu poprawy opieki zdrowotnej chorych z RZS w Polsce [Batko 2019].

Według informacji zawartych w *Protokole Nr 173 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* na dzień 24.01.2024 r., we wszystkich programach leczenia biologicznego odnotowano 18 029 chorych z RZS [Protokół ZKLBCChR].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

RZS jest jedną z najszerzej rozpowszechnionych chorób układu ruchu. Ograniczenie wydolności funkcjonalnej wpływa na integralne dziedziny życia chorego (pracę zawodową, wypoczynek, wzajemne relacje w rodzinie, zaspokajanie potrzeb fizjologicznych). Ból powoduje ograniczenie wykonywania ruchów, w związku z tym dochodzi do pogłębionej niepełnosprawności, która odbierana jest przez chorych jako trudność w przejawianiu pełnej aktywności życiowej w kontekście społecznym [Koligat 2014]. Na jakość życia chorych na RZS wpływają również tolerancja leczenia i występowanie działań niepożądanych po stosowanych lekach. Dodatkowo, specyfika choroby, a także jej przewlekły charakter wpływają w sposób negatywny na stan emocjonalny chorego, co w perspektywie długoterminowej znajduje pośrednie odzwierciedlenie w powodzeniu terapii [Koligat 2014].

Co czwarta osoba chora na RZS prawdopodobnie wymaga leczenia operacyjnego na skutek zniszczenia m.in. dużego stawu, np. kolanowego. Po pięciu latach choroby, 50% chorych traci zdolność do wykonywania pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100% [Jura-Półtorak 2011, Szczeklik 2022].

U chorych na RZS umieralność jest od 1,5 do 1,6 razy większa niż w populacji ogólnej [Molina 2015]. Ryzyko zgonu powiązane jest z występowaniem schorzeń współistniejących i tak w przypadku schorzeń układu krążenia wynosi 1,60, układu oddechowego 1,43, nowotworu 2,0 i depresji 1,35. Umieralność uzależniona jest w dużym stopniu od aktywności RZS i u chorych z dużą aktywnością choroby (DAS28 >5,2) jest prawie 2,5 krotnie większa niż u chorych z małą aktywnością choroby (DAS28 <3,2) [Ogólnopolski program profilaktyki].

3.6.2. Nieswoiste choroby zapalne jelit: choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Epidemiologia

Częstość występowania nieswoistych zapaleń jelit, czyli zarówno ChLC, jak i WZJG znacznie wzrosła w wielu regionach świata w czasie ostatnich kilku dekad [Zagórowicz 2022]. Na podstawie najnowszych badań szacuje się, że na IBD choruje 1,3% populacji USA oraz 1,1% populacji Wielkiej Brytanii. Najwyższą zapadalność oraz częstość występowania ChLC obserwuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii. Zapadalność w Wielkiej Brytanii

wynosi 10,6/100 000/rok, w Kanadzie 20,2/100 000/rok, a w Australii 29,3/100 000/rok, natomiast chorobowość w Europie jest równa 322/100 000, a w Kanadzie 319/100 000 [Łodyga 2021, Molodecky 2012].

Według ogólnopolskich danych, dotyczących epidemiologii nieswoistych zapaleń jelit w Polsce w latach 2009-2020, zarówno częstość występowania, jak i zapadalność na ChLC była nieco wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Częstość występowania ChLC była najwyższa w grupie wiekowej 20-29 lat, osiągając wartość 101,1 chorych na 100 000 mieszkańców. Zapadalność na ChLC była najwyższa w grupie wiekowej 20-29 lat, osiągając wartość 8,2/100 000. Była ona jednak tylko nieznacznie niższa w grupie wiekowej 10-19 lat (7,2/100 000). Po stopniowym spadku zachorowalności w 4., 5. i 6. dekadzie życia, kolejny wzrost zaobserwowano w grupie wiekowej 60-69 lat (3,9/ 100 000) [Zagórowicz 2022]. W latach 2012–2018 częstość występowania ChLC w populacji Polski znacząco rosła z roku na rok, choć tempo wzrostu było większe w latach 2012–2015, podczas gdy w 2015 r. dynamika wzrostu spadła w przypadku obu płci. Co więcej, na przestrzeni lat 2014–2018 zaobserwowano tendencję spadkową zapadalności na ChLC w populacji polskiej [Zagórowicz 2022].

Częstość występowania oraz zapadalność na WZJG była również wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Częstość występowania WZJG była najwyższa w grupie wiekowej 60-69 lat, oscylując na poziomie 275 chorych na 100 000 mieszkańców. Roczna zapadalność na WZJG była najwyższa w grupie wiekowej 20-29 lat, osiągając 16,4 przypadków na 100 000. W 2. pierwszych dekadach życia (0-9 i 10-19) zapadalność na WZJG wynosiła odpowiednio 1,6 i 9,5 na 100 000. Ryzyko wystąpienia choroby było również odczuwalne w przypadku chorych w 7. dekadzie życia, z częstością występowania 15,8 na 100 000 [Gawron-Kiszka 2023, Zagórowicz 2022].

Szacuje się, że w Polsce każdego roku rozpoznawanych jest 700 nowych przypadków zachorowania na WZJG [Klimaszewska 2022]. W 2020 roku na WZJG w Polsce chorowało aż 74 000 osób, a częstość występowania wyniosła 187,5 na 100 000 mieszkańców [Gawron-Kiszka 2023].

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC oraz WZJG w Polsce.

Tabela 3.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC oraz WZJG w Polsce

Wskaźnik		Współczynnik surowy	EASR
ChLC			
Częstość występowania w 2020 r.	Ogółem	61,6/100 000 mieszkańców	60,3 (59,5-61,0)
	Mężczyźni	64,1/100 000 mieszkańców	61,3 (60,2-62,5)
	Kobiety	59,3/100 000 mieszkańców	58,4 (57,3-59,5)
Zapadalność w 2018 r.	Ogółem	4,7/100 000 mieszkańców	4,6 (4,4-4,8)
	Mężczyźni	4,9 /100 000 mieszkańców	4,7 (4,4-5,0)
	Kobiety	4,5 /100 000 mieszkańców	4,4 (4,2-4,7)
WZJG			
Częstość występowania w 2020 r.	Ogółem	191,4/100 000 mieszkańców	187,85 (186,5-189,2)
	Mężczyźni	201,4/100 000 mieszkańców	202,7 (200,5-204,8)
	Kobiety	182,0/100 000 mieszkańców	175,5 (173,7-177,4)
Zapadalność w 2018 r.	Ogółem	12,5/100 000 mieszkańców	12,3 (12,0-12,7)
	Mężczyźni	13,7/100 000 mieszkańców	13,5 (13,0-14,1)
	Kobiety	11,4/100 000 mieszkańców	11,2 (10,7-11,7)

EASR – europejski wskaźnik standaryzowany względem wieku

Źródło: Zagórowicz 2022

W okresie od 2010 do 2021 roku obserwowano tendencję wzrostową w liczbie chorych na WZJG oraz ChLC w Polsce. Szacuje się, że w czasie 11 lat chorobowość na WZJG i ChLC zwiększyła się ponad 3-krotnie. Chorobowość wzrasta, nawet w przypadku tendencji spadkowej w liczbie nowych zachorowań – w 2021 r. w Polsce odnotowano 2 708 nowych przypadków WZJG i 1 059 przypadków ChLC, w porównaniu ze wskaźnikiem zapadalności wynoszącym 7 255 dla WZJG i 2 188 dla ChLC w 2010 roku [BASIW 2022]. Wskazuje się, że w perspektywie najbliższych lat prawdopodobnie wartości dotyczące zapadalności i zachorowalności na ChLC będą zbliżone do tych obserwowanych w krajach Europy Zachodniej oraz w USA [Łodyga 2021].

Według danych NFZ, w roku 2022 łącznie w ramach *Programu lekowego B.55.* leczonych było 1 956 chorych na WZJG w tym 852 leczonych INF [Statystyki NFZ], a w ramach Programu lekowego B.32. leczonych było 2 645 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w tym 1 484 leczonych INF [Statystyki NFZ].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Pomimo obniżenia znormalizowanych dla wieku wskaźników epidemiologicznych, IBD nadal stanowi poważne obciążenie dla zdrowia publicznego, ze względu na rosnącą liczbę zachorowań na całym świecie [Wang 2023]. W Polsce, aż 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych na IBD wymaga zaprzestania aktywności zawodowych przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Czas trwania nawrotów ChLC został uznany za aspekt najbardziej wpływający na życie zawodowe chorych [Andrzejewska 2009].

Na obniżenie jakości życia u chorych z ChLC znacząco wpływa wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha. Z kolei częste biegunki i związana z tym konieczność częstego korzystania z toalety zwiększają stres u chorego oraz są przyczyną wykluczenia społecznego. Choroba powoduje znaczny dyskomfort psychiczny. Co więcej, wśród chorych na ChLC występuje duża zachorowalność na depresję. Dyskomfort psychiczny wśród chorych budzą także obawy przed postępem choroby, powikłaniami, koniecznością interwencji chirurgicznych, wylonieniem stomii oraz ryzykiem rozwoju raka jelita grubego [Andrzejewska 2009].

Podobnie jak w przypadku populacji obciążonej ChLC, jakość życia chorych na WZJG zwykle jest niższa niż w populacji ogólnej. Jest to głównie spowodowane występowaniem objawów żołądkowo-jelitowych, takich jak krwawienia z odbytu, biegunki, bóle brzucha i nietrzymanie stolca [Armuzzi 2021, Yaras 2018, Uździcki 2021]. Spośród wszystkich objawów związanych z WZJG szacuje się, że nasilenie parcia na stolec ma jeden z największych wpływów na HRQoL (jakość życia związana ze zdrowiem) [Rubin 2021].

Specyficzne cechy kliniczne WZJG mają bezpośredni wpływ na sferę psychiczną, fizyczną, seksualną i społeczną chorych. Doświadczają oni stygmatyzacji społecznej, co prowadzi do pragnienia oddzielenia się od innych osób [Armuzzi 2021]. Dodatkowo, częstym problemem jest występowanie zaburzeń snu, takich jak trudności z zasypianiem i koszmary senne, które występują u 80-90% chorych [Tomczyk 2010]. Chorzy odczuwają również obawy związane z brakiem natychmiastowego dostępu do toalety. Uciążliwe biegunki powodują niepokój i frustrację oraz utrudniają opuszczenie domu [Armuzzi 2021, Yaras 2018, Niv 2017].

W poniższej tabeli zawarto zestawienie głównych cech, jakie wpływają na obciążenie chorobą w poszczególnych jednostkach chorobowych:

Tabela 4
Podsumowanie charakterystyki chorych z WZJG i ChLC – populacja europejska

WZJG	ChLC
<ul style="list-style-type: none"> • u jednej czwartej chorych choroba przybiera postać rozległą 	<ul style="list-style-type: none"> • u jednej czwartej chorych choroba przybiera postać powikłaną
<ul style="list-style-type: none"> • objawy pozajelitowe występują u 15-30% chorych 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy pozajelitowe występują u 30-40% chorych
<ul style="list-style-type: none"> • 5-10% chorych przechodzi kolektomię w czasie pięciu lat od rozpoznania choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • 10-40% chorych jest poddawanych resekcji w czasie pięciu lat od rozpoznania choroby
<ul style="list-style-type: none"> • dwukrotnie wyższe ryzyko raka jelita grubego w porównaniu z populacją ogólną 	<ul style="list-style-type: none"> • wyższe ryzyko nowotworów pozajelitowych oraz zwiększona śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną

Źródło: Zhao 2021

3.6.3. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Epidemiologia

Zapadalność na osiową spondyloartropatię wynosi od 0,5/100 000 w Japonii do 10,6/100 000 w Norwegii (współczynniki w innych krajach europejskich wynoszą: Grecja: 1,5/100 000, Czechy: 6,4/100 000, Finlandia: 6,9/100 000) [Bakland 2013]. Częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej szacowana jest na 0,3–1,5%, w tym około 0,3–0,4% w krajach Europy Środkowej [Stajszczyk 2022, PTR 2021].

Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Z kolei liczba chorych z ZZSK w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. [Stajszczyk 2020]. W 2013 r. częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej w Polsce wyniosła 7,48 na 10 000 osób (0,07% całej populacji). U mężczyzn współczynnik ten wyniósł 8,91 na 10 000 mieszkańców, natomiast u kobiet 6,15. W 2013 roku częstość występowania choroby była najwyższa u mężczyzn w grupie wiekowej 60–64 lata, a wśród kobiet w grupie 65–69 lat [Śliwczyński 2015].

W Protokole Nr 173 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych na dzień 24.01.2024 r., wskazano, że liczba chorych w Programie lekowym dla ZZSK wynosi 8 316 chorych [Protokół ZKLBCrR].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

ZZSK stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej. Skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek chorych. W związku z postępującym ograniczeniem sprawności, około 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby [Stajszczyk 2020, PTR 2021].

ZZSK wpływa negatywnie na życie chorych na wiele sposobów. Całokształt występujących objawów ZZSK i chorób towarzyszących wpływa na wykluczenie chorego z życia społecznego, rodzinnego i zawodowego. Do typowych objawów, które miały największy wpływ na codzienne życie chorych i wykonywane czynności, należą problemy z bólem stawów, mobilnością, zmęczeniem i snem. Wykonywanie prostych czynności, takich jak opieka lub spędzanie czasu z rodziną i dziećmi, uczestnictwo w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie auta, praca i rodzicielstwo, jest trudne lub niemożliwe [EMA EPAR 2023, CADTH 2020a].

3.6.4. Łuszczycowe zapalenie stawów

Epidemiologia

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 zarówno młodsze, jak i starsze [Szczeklik 2022].

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 zmiany stawowe (około 10 lat przed wystąpieniem objawów zapalenia stawów) [Szczeklik 2022, Sokolik 2015].

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 117/2022 z dnia 1 grudnia 2022 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.* [REK 117/2022]

W Protokole Nr 173 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych na dzień 24.01.2024 r., wskazano, że liczba chorych w Programie lekowym dla ŁZS wynosi 5 878 chorych [Protokół ZKLBCChR].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Pomimo różnic w patofizjologii obciążenie chorobą powodowane przez ŁZS jest ogólnie uważane za porównywalne z RZS i ZZSK [de Vlam 2021]. 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 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 [Picchianti-Diamanti 2010]. 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].

3.6.5. Łuszczycyca

Epidemiologia

Łuszczycyca dotyka około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych. W populacji polskiej częstość występowania łuszczycy szacuje się na ok. 3% [MP 2022]. Wykazano, iż zarówno zachorowalność, jak i rozpowszechnienie łuszczycy są związane z wiekiem – choroba częściej występuje u dorosłych [Parisi 2020].

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

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

Według danych NFZ, w roku 2022 łącznie w ramach Programu lekowego B.47. leczonych było 3 072 chorych na łuszczycę plackowatą w tym 89 leczonych INF [Statystyki NFZ].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Łuszczycyca, zwłaszcza w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorego. Ze względu na duże i nieestetyczne zmiany skórne, chorzy mają problemy z akceptacją swojego ciała, zaniżoną samoocenę i obniżone poczucie własnej wartości. Nierzadko z powodu niewiedzy społeczeństwa o niezakaźności choroby, łuszczycyca staje się przyczyną stygmatyzacji chorych. Częstą konsekwencją choroby jest wycofanie się z życia społecznego lub zamaskowywanie miejsc zmienionych chorobowo za pomocą ubrań. Zachowania te wpływają na pogorszenie jakości życia oraz zwiększają stres odczuwany przez chorego [Bhosole 2006, Jankowiak 2020].

Łuszczycyca ma także duży wpływ na życie społeczne i zawodowe chorych. Znaczna część osób zmagających się z łuszczycą zajmującą duży obszar skóry, bądź usytuowaną na dłoniach, skórze głowy lub twarzy odczuwa lęk przed uczestniczeniem w życiu publicznym. Chorzy unikają miejsc, w których odsłania się ciało, takich jak plaża czy basen. Czują się niekomfortowo w sytuacjach wymagających interakcji z drugim człowiekiem oraz mają problem z zawieraniem nowych znajomości. Izolacja społeczna przyczynia się do powstawania stanów depresyjnych i narastania stresu. Kolejnym, szczególnie istotnym czynnikiem pogarszającym jakość życia chorego jest ból i świąd obszarów skóry dotkniętych łuszczycą. Upośledza to codzienne funkcjonowanie chorych [Kanikowska 2008, Sanader Vucemilovic 2020].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy plackowatej, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z populacji docelowej dla każdego z tych wskazań, przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie odpowiednich Programów Lekowych.

Z kolei w rozdziale 3.8 opisano niezaspokojone potrzeby lecznicze chorych z rozpatrywanej populacji docelowej.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego – Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa³, łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy plackowatej⁴, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z populacji docelowej dla każdego z tych wskazań.

W celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń oraz z uwagi na dużą liczbę rozpatrywanych wskazań, zdecydowano się przedstawić jedynie informacje zawarte w najnowszych wytycznych klinicznych najważniejszych stowarzyszeń i towarzystw naukowych opublikowanych nie wcześniej niż w 2019 roku – w przypadku wytycznych zagranicznych oraz w 2016 roku – w przypadku polskich zaleceń. Odstąpiono od opisu zaleceń dotyczących postępowania w okresie pandemii COVID-19 oraz tych opracowanych dla specyficznych subpopulacji, np. kobiet w ciąży czy w okresie laktacji.

³ przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej

⁴ przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu stosowania standardowych terapii. Ze względu na cel niniejszego opracowania przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące stosowania systemowego leczenia biologicznego, jak również odstąpiono od prezentacji wytycznych dla łuszczycy o nasileniu łagodnym

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 46 dokumentów⁵, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 7 dokumentów wydanych przez polskie organizacje.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
ANZMUSC/ARA	2024 [ANZMUSC/ARA 2024]	Farmakologiczne leczenie chorób zapalnych stawów
CRA	2023 [CRA 2023]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem LMPCh
EULAR	2022 [EULAR 2022]	Leczenie chorych na RZS z zastosowaniem LMPCh
ACR	2021 [ACR 2021]	Leczenie chorych na RZS
NICE	2020 ⁶ [NICE 2020 oraz ADA 2021, FIL 2021, UPA 2021, UPA 2020, SAR 2017, BAR 2017, TOF 2017, ADA 2016, CER 2016, TOC 2012, GOL 2011, ADA 2010]	Leczenie chorych na RZS
SIR	2019 [SIR 2019]	Leczenie chorych na RZS
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA		
NHS	2022 [NHS 2022]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
AGA	2021 [AGA 2021]	Postępowanie w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
FNC	2021 [FNC 2021]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
ECCO	2020 [ECCO 2020]	Postępowanie w ChLC
BSG	2019 [BSG 2019]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
CAG	2019 [CAG 2019]	Postępowanie w ChLC
NICE	2019 [NICE 2019]	Postępowanie w ChLC

⁵ W tym wytyczne ANZMUSC/ARA 2024, NHS 2022, SFR 2022, FNC 2021, BSG 2019 zawierają zalecenia dla kilku rozpatrywanych wskazań

⁶ w wytycznych wydanych przez NICE, odwoływano się do rekomendacji finansowych wydanych dla poszczególnych terapii w oddzielnie opublikowanych dokumentach. Z uwagi na zakres niniejszego opracowania uwzględniono dodatkowo zalecenia zawarte w tych rekomendacjach tj. dokumencie ADA 2021, FIL 2021, UPA 2021, UPA 2020, SAR 2017, BAR 2017, TOF 2017, ADA 2016, CER 2016, TOC 2012, GOL 2011, ADA 2010

WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO		
ECCO	2022 [ECCO 2022]	Wytyczne dotyczące stosowania terapii w WZJG: leczenie medyczne
NHS	2022 [NHS 2022]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
ASCRS	2021 [ASCRS 2021]	Wytyczne praktyki klinicznej dla postępowania chirurgicznego w WZJG
ACG/AGA	2021 [ACG/AGA 2021]	Interpretacja i odpowiednie zastosowanie w praktyce klinicznej wytycznych AGA i ACG
FNC	2021 [FNC 2021]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
AGA	2020 [AGA 2020]	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego
ACG	2019 [ACG 2019]	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG u chorych dorosłych
BSG	2019 [BSG 2019]	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit u chorych dorosłych
NICE	2019 [NICE 2019a]	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW ⁷		
ANZMUSC/ARA	2024 [ANZMUSC/ARA 2024]	Farmakologiczne leczenie chorób zapalnych stawów
PANLAR	2023 [PANLAR 2023]	Leczenie spondyloartropatii osiowej
ASAS-EULAR	2022 [ASAS-EULAR 2022]	Leczenie spondyloartropatii osiowej
SFR	2022 [SFR 2022]	Leczenie spondyloartropatii
NICE	2021 [NICE 2021]	Leczenie spondyloartropatii u dorosłych
SIR	2021 [SIR 2021]	Leczenie spondyloartropatii osiowej
ACR/SAA/SPARTAN	2019 [ACR/SAA/SPARTAN 2019]	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i ZZSK
ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW		
ANZMUSC/ARA	2024 [ANZMUSC/ARA 2024]	Farmakologiczne leczenie chorób zapalnych stawów
EULAR	2023 [EULAR 2023]	Leczenie chorych na ŁZS za pomocą terapii farmakologicznych.

⁷Odnaleziono również dokument *BSR 2023* [BSR 2023] w którym przedstawiono informację na temat planowanego opublikowania zaktualizowanych wytycznych BSR (Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne) dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii. Planowana data wydania zaktualizowanych wytycznych to wiosna 2024 roku

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.
GRAPPA	2021 [GRAPPA 2021]	Leczenie chorych na ŁZS.
ŁUSZCZYCA PLACKOWATA		
EuroGuiDerm	2023 [EuroGuiDerm 2023]	Leczenie układowe łuszczycy zwyczajnej
BAD	2020, 2023 [BAD 2020, BAD 2023]	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
PPG	2020 [PPG 2020]	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
AAD-NPF	2019 [AAD-NPF 2019]	Leczenie łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych
FSD	2019 [FSD 2019]	Stosowanie terapii systemowych w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
Zalecenia polskie	2017 [Felis-Giemza 2017]	Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów
	2016 [Głuszko 2016]	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RZS
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA		
GRKK/ PTG	2021 [GRKK 2021]	Leczenie ChLC
WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO		
PTG	2023 [PTG 2023]	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW		
PTR	2021 [PTR 2021]	Sekukinumab w leczeniu chorych z osiową i obwodową spondyloartropatią
ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW		
Zalecenia polskie ⁸	2016 [Tłustołowicz 2016]	Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.
ŁUSZCZYCA PŁACKOWATA		
PTD	2020 [PTD 2020]	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dla łuszczycy

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń przedstawionych w odnalezionych dokumentach. Szczegółowy opis wytycznych zawartych w odnalezionych dokumentach znajduje się w odpowiednich tabelach dla poszczególnych wskazań w Załączniku 8.2.

⁸ Zalecenia polskie oparto na wytycznych EULAR

Tabela 5.
Podsumowanie zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z RZS, ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS i łuszczyką plackowatą

Wskazanie	Podsumowanie zaleceń
RZS	<p>Celem leczenia RZS powinno być uzyskanie trwałej remisji lub utrzymującej się niskiej aktywności choroby. Leczenie powinno być zmodyfikowane po 3 miesiącach bez osiągnięcia poprawy lub 6 miesiącach bez osiągnięcia celu terapeutycznego.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami leczenie <u>ksLMPCh</u> (klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby) (MTX, leflunomid, sulfasalazyna) należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo niskiej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka chorych. Za lek pierwszego wyboru uznawany jest <u>metotreksat</u>. Jest on skuteczny w monoterapii, a także ma zdolność zwiększania skuteczności bLMPCh (biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby), przy uznanym korzystnym profilu bezpieczeństwa w długotrwałym stosowaniu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX, jego nieskuteczności lub wczesnej nietolerancji, należy rozważyć zastosowanie <u>leflunomidu</u> (LEF) lub <u>sulfasalazyny</u> (SSZ). Krótkotrwałe dołączenie do terapii <u>glikokortykosteroidów</u> (GKS) należy rozważyć w czasie indukcji lub zmiany ksLMPCh, niemniej jednak zaleca się zmniejszanie dawek GKS tak szybko jak to jest możliwe.</p> <p>W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego po zastosowaniu pierwszego ksLMPCh, u chorych z brakiem czynników złego rokowania, zalecane jest przez większość organizacji <u>podanie innego lub dodanie do terapii kolejnego leku z tej grupy</u>. U chorych ze złym rokowaniem zaleca się dołączenie do terapii leku z grupy <u>bLMPCh</u> lub terapii celowanymi syntetycznymi LMPCh (tsLMPCh): baricycynib (BAR), filgotynib (FIL), upadacycynib (UPA) lub tofacycynib (TOF).</p> <p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie MTX i/lub innymi ksLMPCh (z lub bez GKS) zaleca się rozpoczęcie <u>terapii biologicznej lekami z grupy inhibitorów TNF</u>, innymi bLMPCh o odmiennym mechanizmie działania lub <u>tsLMPCh skojarzonymi z MTX</u>. Jako zalecane bLMPCh wymieniane są adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymb (INF), tocilizumab (TOC), abatacept (ABA), sarilumab (SAR) oraz rytuksymb (RTX). Spośród bLMPCh w pierwszej kolejności zaleca się podawanie inhibitorów TNF-alfa. Terapie bLMPCh zaleca się stosować w skojarzeniu z MTX, jednakże takie leki jak: ADA, ETA, CERT i TOC dopuszczone są również do stosowania w monoterapii. Dodanie do ksLMPCh terapii bLMPCh zalecane jest przede wszystkim u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy ksLMPCh.</p> <p>Nieskuteczność pierwszego leku z grupy bLMPCh/tsLMPCh stanowi wskazanie do <u>zamiany leku na inny z tej samej grupy lub na inny lek o odmiennym mechanizmie</u>.</p> <p>U chorych na RZS, u których utrzymuje się niska aktywność choroby lub remisja przez co najmniej 6 miesięcy zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki b/ksLMPCh bez przerywania leczenia.</p>
ChLC	<p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu indukcyjnym w chwili rozpoznania są <u>glikokortykosteroidy</u>. W postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych, <u>należy włączyć steroidy o działaniu układowym</u>. W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować <u>leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn</u> (np. azatiopryna) lub <u>leki biologiczne (inhibitory TNF-alfa tj. infliksymb oraz adalimumab), wedolizumab, ustekinumab</u> w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p>W wytycznych podkreślono, że u dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe, zarówno w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym zaleca się stosowanie <u>inhibitorów TNF-alfa</u>. Są one skuteczne zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym. Leki z tej grupy należy stosować do 12 mies. od rozpoczęcia leczenia lub do czasu niepowodzenia leczenia lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Po tym czasie leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku aktywnej choroby. Najczęściej zalecanymi</p>

Wskazanie	Podsumowanie zaleceń
	<p>cząsteczkami są <u>infliksymab oraz adalimumab</u>. W wielu wytycznych zaleca się rozważenia stosowania tych leków <u>w skojarzeniu z tiopurynami</u> (w szczególności INF) podczas leczenia indukcyjnego, ze względu na zmniejszenie ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko lekom biologicznym i zwiększenie skuteczności leczenia.</p> <p>Alternatywą u dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów jest <u>ustekinumab lub wedolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi</u>. U chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie UST oraz WED w indukcji i utrzymaniu remisji.</p> <p>W przypadku wtórnej utraty skuteczności inhibitorów TNF-alfa należy w pierwszej kolejności rozważyć optymalizację dawki stosowanego leku lub włączenie/optymalizację leczenia skojarzonego. U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji zaleca się leczenie adalimumabem zamiast braku takiego leczenia.</p> <p>Ponadto, <u>należy ponownie rozważyć WED oraz UST</u> u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na terapię standardową lub z medycznymi przeciwwskazaniami do takiego leczenia, jako II linię w leczeniu zmian okołodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego często obserwowany jest nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania glikokortykosteroidów, Zalecane jest szybkie rozpoczęcie leczenia ograniczającego dawkę glikokortykosteroidów. W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie AZA lub 6-MP w monoterapii. Jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn oraz kortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym zalecany jest również metotreksat. Nie jest zalecane rutynowe stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z leczeniem inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Zalecenia obejmują ponadto zastosowanie cyklosporyny oraz takrolimusu w sytuacjach ratunkowych oraz w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie. Należy ponadto zwrócić uwagę na możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego na każdym etapie leczenia ChLC – zalecenie interwencji chirurgicznej powinno być brane pod uwagę w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe oraz w przypadku pojawiających się powikłań, związanych z chorobą tj. ropni, przetok oraz zwężeń.</p>
WZJG	<p>Leczenie farmakologiczne WZJG składa się z <u>dwóch faz</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>leczenia indukcyjnego</u> mającego na celu uzyskanie remisji klinicznej, a najlepiej także remisji endoskopowej, a następnie 2. <u>leczenia podtrzymującego</u> mającego na celu utrzymanie stanu remisji bez dalszego zaostrzenia lub nawrotu choroby [PTG 2023]. <p>W przypadku braku skuteczności standardowej terapii (mesalazyna, sulfasalazyna, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne takie jak azatiopryna), do zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego w większości wytycznych klinicznych należą: <u>inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumab, wedolizumab, oraz inhibitor JAK – tofacytynib</u>. Dodatkowo najnowsze polskie wytyczne <i>PTG 2023</i> zalecają również zastosowanie nowszych inhibitorów JAK (upadacytynib, filgotynib) oraz ozanimodu.</p> <p>U chorych z zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG część wytycznych zaleca <u>cyklosporynę w leczeniu ratunkowym</u>.</p> <p>Terapia podtrzymująca w WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego powinna być realizowana z wykorzystaniem tych samych leków, które okazały się skuteczne w indukcji remisji. Ponadto, w wytycznych <i>ECCO 2022</i> wskazano, że leczenie za pomocą WED jest bardziej skuteczne w indukcji i podtrzymywaniu remisji w porównaniu z ADA. Z kolei, w wytycznych <i>AGA 2020</i>, zaleca się stosowanie INF lub WED, zamiast ADA w leczeniu indukcji remisji u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi.</p>

Wskazanie	Podsumowanie zaleceń
	<p>W dokumencie <i>AGA 2020</i> zaleca się również stosowanie <u>TOF lub UST</u> zamiast WED lub ADA w celu indukcji remisji u chorych, którzy byli wcześniej leczeni INF i nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na terapię. W wytycznych <i>ACG 2019</i> i <i>BSG 2019</i> w przypadku braku skuteczności terapii inhibitorami TNF zaleca się stosowanie <u>TOF lub WED</u>.</p> <p>W przypadku braku reakcji na terapię ratunkową INF lub leczenie cyklosporyną przez tydzień, lub w przypadku postępującego pogorszenia się stanu chorego lub wystąpienia powikłań, konieczne jest rozpoczęcie leczenia chirurgicznego. U chorych na WZJG metody chirurgiczne mogą obejmować różne strategie postępowania. Do najczęściej stosowanych zalicza się całkowitą kolektomię brzuszna z ileostomią końcową, zespolenie krętniczno-odbytnicze oraz całkowitą proktokolektomię ze stałą ileostomią końcową. Niektórzy chorzy mogą również kwalifikować się do ileostomii z kontrolą wypróżnień. Powyższe strategie chirurgiczne zależą od indywidualnych sytuacji klinicznych i muszą być ocenione przez lekarza prowadzącego, w celu zapewnienia choremu jak najskuteczniejszego leczenia i jak najwyższej jakości życia.</p>
ZZSK	<p>Standardem leczenia osiowej SpA jest stosowanie w pierwszej linii niesteroidowych leków przeciwzapalnych (żaden NLPZ nie jest preferowany jako leczenie z wyboru).</p> <p>Zastosowanie <u>kortykosteroidów</u> (w tym GKS) w SpA jest ograniczone, rozumiane jako uzupełnienie NLPZ – szczególnie w przypadku objawów obwodowych. Głównie wskazuje się na <u>zastosowanie miejscowe kortykosteroidów</u>.</p> <p>W odnalezionych wytycznych wspomniano również o terapii z wykorzystaniem klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby o podłożu reumatycznym (sulfasalazyna, MTX). Wytyczne wskazują na brak podstaw do stosowania leków z tej grupy u chorych wyłącznie z objawami osiowej SpA. <u>Sulfasalazyna lub MTX</u> należy rozważyć tylko u chorych z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF-alfa nie jest dostępne.</p> <p>U chorych z aktywną, osiową postacią SpA zaleca się stosowanie <u>bLMPCh lub syntetycznych LMPCh</u>. U chorych z utrzymującą się aktywną postacią choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (w tym NLPZ), odnalezione wytyczne zalecają stosowanie <u>inhibitorów TNF, IL-17 lub JAK</u>. Terapie te (zwłaszcza inhibitory IL-17, JAK) stanowią obiecujące rozwiązania terapeutyczne leczenia ZZSK.</p> <p>Ponadto w przypadku niepowodzenia pierwszej terapii z ich zastosowaniem istnieje obecnie możliwość zmiany leku na inny.</p>
ŁZS	<p>Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych <i>EULAR 2023</i> <u>niesteroidowe leki przeciwzapalne</u> mogą być stosowane w celu złagodzenia objawów i symptomów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, a miejscowe zastrzyki <u>glikokortykosteroidów</u> mogą być rozważane jako terapia wspomagająca.</p> <p>Leczenie <u>ksLMPCh</u> należy zastosować u chorych z zapaleniem wielostawowym lub zapaleniem jednostawowym/kilkustawowym i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (np. uszkodzenie strukturalne, podwyższone stężenie wskaźników fazy ostrej, zapalenie palców lub zajęcie paznokci).</p> <p>Leczenie <u>bLMPCh</u> powinno się wdrożyć u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na ksLMPCh. Preferowanymi lekami 1. linii są <u>inhibitory TNF</u>, a także <u>inhibitory JAK, inhibitory IL-12/23 IL-17, lub apremilast</u>. Wybór sposobu działania powinien odzwierciedlać objawy pozamięśniowo-szkieletowe związane z łuszczycowym zapaleniem stawów; w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka – przeciwciała monoklonalne anti-TNF; a w przypadku IBD – przeciwciała monoklonalne anti-TNF lub inhibitor IL-23 lub inhibitor IL-12/23 lub inhibitor JAK. W przypadku klinicznie istotnego zajęcia skóry należy preferować inhibitor IL-17A lub IL-17A/F lub IL-23 lub IL-12/23. <u>U chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na bLMPCh/inhibitor JAK, należy rozważyć zmianę na inny bLMPCh/inhibitor JAK, w tym jedną zmianę w obrębie klasy</u>.</p> <p>U chorych z ciężką lub zlokalizowaną łuszczycą związaną ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub łuszczycą o wysokim poziomie stresu, należy pamiętać, że <u>IL-17 i IL23</u> mają lepszą skuteczność niż TNF. U chorych z łagodną postacią choroby i niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 1 ksLMPCh, u których ani bLMPCh ani inhibitor JAK nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie PDE-4.</p> <p>W złagodzeniu objawów ŁZS znajdują zastosowanie ponadto <u>retinoidy, leki immunosupresyjne czy inhibitory kalcyneuryny</u>.</p>

Wskazanie	Podsumowanie zaleceń
Łuszczyca ⁹	<p>Należy podkreślić, że głównym celem leczenia łuszczyicy plackowatej jest redukcja stopnia jej nasilenia. U chorych na łuszczycę plackowatą terapią systemową stosowaną z wyboru są leki klasyczne, takie jak metotreksat, cyklosporyna, acytretyna czy PUVA. W przypadku braku skuteczności tego leczenia lub w przypadku istnienia przeciwwskazań do jego stosowania chory kwalifikowany jest do leczenia biologicznego.</p> <p>Zasadniczo wytyczne kliniczne nie definiują precyzyjnie, ile systemowych terapii lekami klasycznymi powinno zostać zastosowanych przed rozpoczęciem przez chorego terapii lekami biologicznymi, jak również jak długo terapia lekami klasycznymi powinna trwać.</p> <p>Zgodnie z zapisami wytycznych PTD z 2020 roku do leczenia bLMPCh kwalifikują się chorzy, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie chorych powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.</p> <p>Leczenie lekami biologicznymi (bLMPCh) zaleca się u chorych na łuszczycę, u których leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, a choroba ma znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10); • łuszczyca ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczyca paznokci, zmiany na twarzy, łuszczyca skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p><u>W wytycznych wskazano na zastosowanie następujących leków biologicznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab); • IL12/23 (ustekinumab); • IL17 (bimekizumab, brodalumab, iksekizumab, sekukinumab); • IL-23 (guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab). <p>U chorych z ciężką postacią łuszczyicy można zastosować następujące bLMPCh w I linii leczenia: adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab i tyldrakizumab, jeśli nie oczekuje się skuteczności leczenia konwencjonalnego.</p> <p>Zaleca się stosowanie leków biologicznych (etanercept, infliksymab, ustekinumab) jako II linii leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, wykazano przeciwwskazania lub brak tolerancji.</p>

⁹ przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu stosowania standardowych terapii. Ze względu na cel niniejszego opracowania szczegółowo przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące stosowania systemowego leczenia biologicznego, jak również odstępiono od prezentacji wytycznych dla łuszczyicy o nasileniu łagodnym

Wskazanie	Podsumowanie zaleceń
	<p><u>Infliksymab i etanercept</u> mogą być brane pod uwagę, w przypadku niepowodzenia leczenia wszystkich innych leków biologicznych lub braku możliwości ich zastosowania. <u>Adalimumab, certolizumab, brodalumab, iksekizumab, sekukinumab, guselkumab, ryzankizumab i tyltrakizumab</u> mogą zostać rozważone w wyjątkowych przypadkach, gdy nie oczekuje się odpowiedzi na wszystkie konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe lub są one przeciwwskazane. Należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny, zarówno jeśli wystąpiło pierwotne niepowodzenie leczenia jak i wtórne niepowodzenie leczenia. Jeśli ma miejsce jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z lekiem biologicznym lub terapia biologiczna nie będzie tolerowana lub stanie się przeciwwskazana, zalecaną opcją jest przejście na inną klasę leków.</p>

Źródło: opracowanie własne

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce chorzy z wnioskowanej populacji docelowej otrzymują leczenie w ramach obowiązujących Programów lekowych, będących świadczeniami gwarantowanymi, w ramach których refundowane są następujące terapie:

- *B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08) – INF (i.v.), ADA (s.c.), CER pegol (s.c.), ETA (s.c.), GOL (s.c.), TOC (i.v./s.c./p.o.), RTX (i.v.), BAR (p.o.), TOF (p.o.), UPA (p.o.), FIL (p.o.), ANA (s.c.)¹⁰ i kanakinumab (s.c.)¹¹;*
- *B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50) – INF (i.v.), ADA (s.c.), UST (i.v./s.c.), WED (i.v./s.c.), UPA (p.o.);*
- *B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) – INF (i.v.), WED (i.v./s.c.), TOF (p.o.), UST (i.v./s.c.), FIL (p.o.), OZA (p.o.), UPA (p.o.) i mirikizumab (i.v./s.c.);*
- *B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45) – INF (i.v.), ADA (s.c.), CER pegol (s.c.), ETA (s.c.), GOL (s.c.), SEK (s.c.), IKS (s.c.), UPA (p.o.), TOF (p.o.) i BIM (s.c.);*
- *B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) – INF (i.v.), ADA (s.c.), CER pegol (s.c.), ETA (s.c.), GOL (s.c.), IKS (s.c.), SEK (s.c.), TOF (p.o.), UPA (p.o.), RYZ (s.c.), GUS (s.c.) i BIM (s.c.);*
- *B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) – INF (i.v.), ADA (s.c.), ETA (s.c.), IKS (s.c.), SEK (s.c.), UST (s.c.), RYZ (s.c.), GUS (s.c.), CER pegol (s.c.), TYL (p.o.), BIM (s.c.) [Obwieszczenie MZ].*

Dawkowanie wyżej wymienionych leków w terapii powinno być zgodne z dawkowaniem określonym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych* aktualnych na dzień wydania decyzji oraz dodatkowo w przypadku:

- PL B.33. z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji EULAR/ACR;
- PL B.35. z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS;

¹⁰ Dotyczy chorych z rozpoznaniem choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym

¹¹ Dotyczy chorych z rozpoznaniem choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym

- PL B.36. z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji EULAR/ ASAS;
- PL B.47. z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji PTD/EADV/EDF/IPC [Obwieszczenie MZ].

Włączenie do Programów lekowych odbywa się na podstawie zdefiniowanych kryteriów włączenia oraz w przypadku programu:

- B.33., B.35 oraz B.36. przeprowadzane jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- B.47. podczas pierwszej kwalifikacji do programu udział chorego w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT¹² przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [Obwieszczenie MZ].

Czas trwania leczenia w ramach Programów lekowych determinowany jest na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie, przeprowadzanej z wykorzystaniem skal specyficznych dla danego wskazania lub leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia [Obwieszczenie MZ].

W ramach Programów lekowych B.35., B.32., B.55., B.36. oraz B.47. możliwa jest zamiana stosowanego leku na inny w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej szczegółowo w opisie programu. W Programie B.33 zmiana postaci dożylnego tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego [Obwieszczenie MZ].

Zakończenie leczenia w ramach programów, powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów zakończenia leczenia [Obwieszczenie MZ].

¹² Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział chorego w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT

Podsumowanie informacji dotyczących kryteriów włączenia, dostępnych opcji terapeutycznych oraz czasu trwania leczenia w ramach poszczególnych Programów lekowych przedstawiono szczegółowo w Załączniku 8.1.

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Infliksymab w postaci dożylniej jest obecnie finansowany w ramach Programów Lekowych w leczeniu dorosłych chorych z RZS, ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS oraz łuszczycą. Przedmiotem niniejszego wniosku jest objęcie finansowaniem infliksymabu podawanego podskórnie we wszystkich tych Programach.

Wskazania rozpatrywane w ramach niniejszej analizy dotyczą chorób przewlekłych, które wpływają bardzo negatywnie na jakość a często także i długość życia chorych. Choroby zapalne stawów takie jak RZS, ŁZS i ZZSK powodują u chorych niepełnosprawność, przewlekłe zmęczenie i uciążliwy ból oraz zmiany pozastawowe. Ból stawów i ograniczenie ruchomości wpływają na codzienne czynności, takie jak poruszanie się, wstawanie, chodzenie. Na obniżenie jakości życia u chorych z chorobami jelit znacząco wpływa wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha. Objawy ChLC czy WZJG zwiększają stres u chorego oraz są przyczyną wykluczenia społecznego i nierzadko prowadzą do wystąpienia depresji. Łuszczycy plackowata nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, jednak ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego, również może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych.

[REDACTED]

[REDACTED] Produkt leczniczy Remsima® może być podawany podskórnie zarówno w fazie leczenia podtrzymującego, jak i w fazie indukcji (we wskazaniu RZS) lub tylko w fazie leczenia podtrzymującego (w pozostałych wskazaniach). Co więcej, u chorych, u których leczenie rozpoczęto od podania leku drogą i.v., możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego podając ten lek podskórnie w warunkach domowych [ChPL Remsima®].

Stosowanie infliksymabu w formie dożylniej, wymaga od chorego każdorazowo odbywania wizyt w specjalistycznym ośrodku w celu podania leku. Wiąże się to z koniecznością dojazdu do ośrodka i nieobecnością w pracy [Zagórowicz 2021]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Samodzielne podawanie leku przez chorych w warunkach domowych pozwala na większą elastyczność, mogąc wpływać korzystnie na ich jakość życia. Podejście oparte na przyjmowaniu stałej dawki jest proste i praktyczne, zmniejsza również ryzyko błędu w czasie podawania leku. Z medycznego punktu widzenia, jedną z zalet podawania leku podskórnie, jest to, że nie wymaga ona dostępu żylnego, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem żylnym lub gdy podanie leku w formie dożylniej jest niemożliwe [EMA 2020].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Brak dostępu do alternatywnej formy podania INF u chorych kwalifikujących się do leczenia infliksymabem stosowanym dożylnie w ramach aktualnie obowiązujących Programów lekowych, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem, stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, szczególnie biorąc pod uwagę przewlekłość analizowanych wskazań. Sposób podania leku może istotnie wpływać na stosunek chorego do leczenia oraz na jakość życia chorych i ich rodzin. Należy zauważyć, że zdecydowana większość pozostałych leków dostępnych we wnioskowanych Programach lekowych podawana jest w wygodnej formie tj. podskórnie lub doustnie¹³.

¹³ Wśród leków dostępnych w analizowanych programach lekowych, wyłącznie rytuksymab podawany jest dożylnie. Pozostałe leki z dożylną drogą podania np. TOC dostępne są w tych programach lekowych także w postaci podskórnej lub doustnej

Podsumowując, podskórne zastosowanie infliksymabu niewątpliwie skraca czas podania leku, a także co najważniejsze, nie wymaga wizyty w specjalistycznym ośrodku, co jest szczególnie ważne dla chorych mieszkających w dalszej odległości od ośrodka leczniczego. Takie podejście może zwiększać satysfakcję chorych ze stosowanej terapii oraz może również wpływać na redukcję kosztów medycznych obciążających płatnika wynikających z konieczności odbycia wizyt szpitalnych. Takie podejście może zwiększać satysfakcję chorych ze stosowanej terapii oraz może również wpływać na redukcję kosztów medycznych obciążających płatnika wynikających z konieczności odbycia wizyt szpitalnych. W ramach proponowanych zmian Programów Lekowych dla wszystkich analizowanych wskazań, możliwość zmiany infliksymabu z preparatu podawanego dożylnie na preparat podawany podskórnie pozwoli chorym na m.in. dalsze kontynuowanie terapii w warunkach domowych i w mniej obciążającej formie podania.

4. Interwencja – infliksymbab s.c.

Produkt leczniczy Remsima® podawany podskórnie został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22.11.2019 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Produkt leczniczy Remsima® to roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do bladobrazowego dostępny w dwóch postaciach¹⁴:

- w dawce 120 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu;
- w dawce 120 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Remsima® (infliksymbab s.c.)

Kod ATC¹⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), kod ATC: L04AB02.
Działanie leku	<p>Infliksymbab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego TNF-alfa, ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>W RZS leczenie INF zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek.</p> <p>U chorych z łuszczycą leczenie INF spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W ŁZS krótkotrwałe leczenie INF zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.</p> <p>Leczenie INF chorych z ChLC związane było ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - CRP w surowicy. Badania histologiczne udowodniły, że leczenie INF zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia błony śluzowej u chorych leczonych INF.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Remsima® w podaniu podskórnym jest wskazany w: <u>RZS¹⁶</u> W skojarzeniu z MTX w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

¹⁴ Opisano jedynie INF w podaniu podskórnym będący przedmiotem niniejszej analizy

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

¹⁶ W tych grupach chorych, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów

	<ul style="list-style-type: none"> • dorosłych chorych z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym MTX; • dorosłych chorych z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni MTX lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. <p><u>ChLC</u></p> <p>W leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; • czynnej postaci ChLC z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <p><u>WZJG</u></p> <p>W leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>ZZSK</u></p> <p>W leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>ŁZS¹⁷</u></p> <p>W leczeniu aktywnej i postępującej postaci ŁZS u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima® należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z MTX lub • w monoterapii u chorych, u których leczenie MTX było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. <p><u>Łuszczycyca</u></p> <p>W leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, MTX lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego Remsima® chorzy mogą wykonywać samodzielnie po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli ich lekarz uzna, że będzie to stosowne w ich przypadku, i w razie konieczności pod dalszą obserwacją medyczną.</p> <p>Dawkowanie (dorośli ≥18 r.ż.)</p> <p><u>RZS</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć od dawek nasycających INF, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie.</p> <p>Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima® 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie.</p>

¹⁷ W badaniach radiologicznych, u chorych z wielostawową symetryczną postacią ŁZS wykazano, że leczenie INF poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych

Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylnie dawki nasycające INF, dwie infuzje INF w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. Zalecana dawka podtrzymująca podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Produkt leczniczy Remsima® musi być podawany równocześnie z MTX.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać ChLC

Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Postać czynna ChLC z przetokami

Produkt Remsima® 120 mg podaje się we wstrzyknięciu podskórnym 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch infuzji dożylnych INF w dawce 5 mg/kg w odstępie 2 tygodni.

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

WZJG

Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

ZZSK

Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

ŁZS

Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Łuszczycza

Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.

Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Sposób podania

Roztwór do wstrzykiwań Remsima® 120 mg w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym podaje się wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia.

Po pierwszym podskórnym wstrzyknięciu lekarz powinien dopilnować, aby chorzy byli odpowiednio obserwowani pod kątem występowania wszelkich reakcji układowych na wstrzyknięcie oraz lokalnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

	<p>W przypadku pierwszych dwóch dożylnych infuzji chorzy mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.</p> <p><u>Zmiana na postać podskórną produktu leczniczego Remsima® i zmiana z postaci podskórnej produktu Remsima® w różnych wskazaniach:</u></p> <p>Po przejściu z dożylnej terapii podtrzymującej infliksymbabem na podskórną postać produktu leczniczego Remsima®, podskórną postać produktu leczniczego można podać 8 tygodni po ostatnim podaniu infuzji dożylnej.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Produkt Leczniczy Remsima® podawany podskórnie ma być refundowany w ramach poniższych Programów Lekowych, zgodnie z wnioskowanymi zmianami:</p> <p><i>B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)</i></p> <p><i>B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)</i></p> <p><i>B.35. Leczenie chorych z tłuszczowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)</i></p> <p><i>B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)</i></p> <p><i>B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią tłuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)</i></p> <p><i>B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Remsima® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu schorzeń, w przypadku których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Remsima®.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorzy leczeni produktem leczniczym Remsima® powinni otrzymać ulotkę i kartę przypominającą.</p> <p>Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego Remsima® chorzy mogą wykonywać samodzielnie po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli ich lekarz uzna, że będzie to stosowne w ich przypadku, i w razie konieczności pod dalszą obserwacją medyczną.</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów poważnych reakcji alergicznych, należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy natychmiast przyjąć pominiętą dawkę, jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętej dawki nie upłynęło więcej niż 7 dni, po czym kontynuować oryginalny harmonogram przyjmowania leku. Jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ≥8 dni, należy opuścić pominiętą dawkę, poczekać do czasu przyjęcia następnej planowej dawki, po czym kontynuować oryginalny harmonogram przyjmowania leku.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima®, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.</p> <p>Należy sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że choremu podaje się przepisany mu produkt leczniczy w prawidłowej postaci (dożylny lub podskórny). Produkt leczniczy podskórny Remsima® nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie drogą podskórną wstrzyknięcia.</p> <p>Wszystkich chorych należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia INF.</p> <p>Nie zaleca się kojarzenia INF z anakinrą.</p>

	<p>Nie zaleca się stosowania INF w skojarzeniu z abataceptem</p> <p>Nie zaleca się podawania INF równocześnie z lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Reakcja układowa na wstrzyknięcie/lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia/nadwrażliwość</u></p> <p>Ostre reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwijać się w czasie (w czasie kilku sekund) lub w czasie kilku godzin po podaniu INF. Jeśli wystąpią ostre reakcje, należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami INF. Należy zalecić choremu, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionej reakcji niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Chorzy leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Chorzy muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia INF. Leczenie INF należy przerwać, jeśli u chorego wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.</p> <p>U chorych z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie INF. Chorzy, jeśli to możliwe, powinni unikać narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.</p> <p>Chorych leczonych INF, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.</p> <p><u>Gruźlica</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia INF każdy chory musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Należy również przeprowadzić u wszystkich chorych (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (na przykład próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma).</p> <p>W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia INF. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy.</p> <p><u>Inwazyjne zakażenia grzybicze</u></p> <p>Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.</p> <p>U chorych, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania INF przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.</p> <p><i>Choroba Leśniowskiego-Crohna z przetokami</i></p> <p>U chorych z ChLC z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia INF do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.</p>

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Przed rozpoczęciem leczenia INF należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie INF i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Jeśli wystąpi żółtaczką i (lub) aktywność AlAT jest $\geq 5 \times \text{GGN}$, należy zaniechać stosowania INF i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Szczepienia

Chorzy stosujący INF mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z INF.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Jeśli u chorego leczonego INF wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie INF.

Przypadki neurologiczne

Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania inhibitorów TNF chorym z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia INF. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia INF.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

U chorych z RZS, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

U chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

U chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u chorych, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u chorych z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u chorych leczonych antagonistami TNF.

Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z INF. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych INF.

Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u chorych, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Wszystkich chorych z WZJG, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład chorzy z długotrwałym WZJG lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz chorych, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u chorych z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych INF, ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego chorego powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Niewydolność serca

INF należy ostrożnie podawać chorym z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Chorych należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia

	<p>nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia INF.</p> <p><u>Reakcje hematologiczne</u></p> <p>U chorych z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.</p> <p><u>Inne</u></p> <p>Chorzy wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia INF muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia INF.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, INF należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Można rozważyć stosowanie INF podczas karmienia piersią.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu INF na płodność i funkcje rozrodcze.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu INF mogą wystąpić zawroty głowy.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: zakażenia wirusowe (np. grypa (J10, J11)*, zakażenia wirusem <i>herpes</i> (B00)*, ból głowy (R51)*, zakażenia górnych dróg oddechowych (J06)*, zapalenie zatok (J01, J32)*, bóle brzucha (R10)*, nudności (R11)*, reakcje związane z infuzją (T80)*, ból (R52)*.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Aktualnie INF w podaniu podskórnym nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Remsima®* oraz *Obwieszczenia MZ*

*Klasyfikacja ICD-10

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania infliksymbu s.c.

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁸ wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz przez zagraniczne organizacje tj.:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁹ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- NCPE (agencja oceny technologii medycznych w Irlandii) – <https://www.ncpe.ie/>;
- 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/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania infliksymbu podawanego w postaci podskórnej w analizowanych wskazaniach. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

¹⁸ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁹ 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.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 4 dokumenty, wydane przez zagraniczne organizacje:

- CADTH z 2024 roku, w którym wydano rekomendację pozytywną warunkowo dla finansowania INF s.c. w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują konwencjonalnej terapii. W rekomendacji wskazano, że INF s.c. należy stosować wyłącznie jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu okresu indukcji dożylnym infliksymabem, pod warunkiem, że koszt INF s.c. nie będzie przekraczać kosztów programu leczenia farmakologicznego, w którym stosuje się najtańszą terapię biologiczną refundowaną w leczeniu WZJG [CADTH 2024];
 - CADTH z 2024 roku, w którym wydano rekomendację pozytywną warunkowo dla finansowania INF s.c. w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują konwencjonalnej terapii. W rekomendacji wskazano, że INF s.c. należy stosować wyłącznie jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu okresu indukcji dożylnym infliksymabem, pod warunkiem, że koszt INF s.c. nie będzie przekraczać kosztów programu leczenia farmakologicznego, w którym stosuje się najtańszą terapię biologiczną refundowaną w leczeniu ChLC [CADTH 2024a];
 - CADTH z 2021 roku, w którym wydano rekomendację pozytywną warunkowo dla finansowania INF s.c. w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego RZS, pod warunkiem, że leczenie nie będzie przekraczać minimalnej ceny najmniej kosztownej postaci INF i.v. [CADTH 2021];
 - HAS z 2024 roku, w którym wydano pozytywną opinię w sprawie zmiany warunków przepisywania i wydawania leków dla wskazanych terapii biologicznych podawanych podskórnie (m.in. Remsima® s.c) [HAS 2024];
 - HAS z 2022 roku, w którym utrzymano pozytywną opinię o refundacji w całym zakresie wskazań dopuszczenia do obrotu, w tym w przypadku wskazania obejmującego leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, u których inne metody leczenia ogólnoustrojowego, w tym terapia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenem w połączeniu z terapią ultrafioletem A (PUVA), okazały się nieskuteczne, są przeciwwskazane lub nietolerowane [HAS 2022];
 - HAS z 2021 roku, w którym wydano pozytywną opinię w sprawie kontynuacji refundacji w skojarzeniu z MTX w leczeniu RZS wyłącznie u dorosłych chorych z aktywną postacią choroby, gdy odpowiedź na podstawowe leki przeciwreumatyczne, w tym
-

MTX, jest niewystarczająca. Wydano także negatywną opinię na temat refundacji u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu ani innych leków modyfikujących przebieg choroby;

- HAS z 2020 roku, w którym wydano:
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w skojarzeniu z MTX wyłącznie w leczeniu RZS u dorosłych chorych z aktywną chorobą, u których odpowiedź na LMPCh w tym MTX, była niewystarczająca oraz
 - negatywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w skojarzeniu z MTX w populacji chorych nieleczonych wcześniej MTX lub innymi LMPCh, ze względu na niewystarczającą korzyść kliniczną z leczenia w tej populacji chorych [HAS 2020a];
- HAS z 2020 roku, w którym wydano:
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w populacji chorych z aktywnymi postaciami ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz w aktywnych postaciach przetokowych w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i/lub leków immunosupresyjnych;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. wyłącznie u dorosłych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu, zdefiniowaną jako:
 - niepowodzenie (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) ≥ 2 metod leczenia, w tym niebiologicznych metod leczenia systemowego i fototerapii, oraz
 - rozległą postać i/lub istotny psychospołeczny wpływ choroby na chorych;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu ŁZS, samodzielnie lub w skojarzeniu z MTX w aktywnych postaciach choroby oraz w przypadku niepowodzenia, niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania LMPCh;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu aktywnego ZZSK o ciężkim nasileniu, w przypadku niepowodzenia, niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania NLPZ;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku niepowodzenia (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) leczenia obejmującego kortykosteroidy, azatioprynę i/lub merkaptopurynę [HAS 2020];
- NCPE z 2020 roku, w którym wydano:

-
- negatywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu RZS u dorosłych chorych z aktywną chorobą, u których odpowiedź na LMPCh w tym MTX, była niewystarczająca oraz dorosłych z ciężką, aktywną i postępującą chorobą, nieleczonych wcześniej MTX ani innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby [NCPE 2020];
 - negatywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu chorych dorosłych z ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS i łuszczycą, zgodnie ze wskazaniami do stosowania u dorosłych dla postaci dożylniej [NCPE 2020a];
 - PBAC z 2022 roku, w którym wydano:
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu ZZSK, ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej, ciężkiej aktywnej postaci ŁZS i złożonej, odpornej na leczenie ChLC z przetokami [PBAC 2022];
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w leczeniu ciężkiego, aktywnego RZS (jako dawki nasycającej) [PBAC 2022a];
 - PBAC z 2021 roku, w którym wydano:
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w skojarzeniu z MTX w populacji dorosłych chorych z aktywnym RZS;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w populacji dorosłych chorych z oporną na leczenie ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego oraz w populacji chorych ze złożoną oporną na leczenie przetokową ChLC;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w populacji dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu fototerapii lub konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. z możliwością podania w skojarzeniu z MTX w populacji dorosłych chorych z aktywnym, postępującym ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na LMPCh;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w populacji chorych na aktywną ZZSK;
 - pozytywną rekomendację dla leku Remsima® s.c. w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne [PBAC 2021].
-

Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację z 2019 r. na temat wykluczenia produktu leczniczego Remsima® s.c. z oceny w związku ze spełnieniem kryterium 6.²⁰ dotyczącego wykluczenia z oceny. Wniosek dotyczył leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych chorych z czynną chorobą, u których odpowiedź na LMPCh w tym metotreksat, była niewystarczająca;
- dorosłych chorych z ciężką, czynną i postępującą chorobą, nieleczonych wcześniej metotreksatem ani innymi LMPCh [AWMSG 2019].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji.

²⁰ Produkt jest nową postacią farmaceutyczną lub kombinacją istniejącego leku, która jest: doustną formułą przeznaczoną dla chorych niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub alternatywną postacią farmaceutyczną leku, która kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek (nowe postaci farmaceutyczne kosztujące więcej będą rozpatrywane indywidualnie).

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Remsima® (infliksymab s.c.)	CADTH 2024	Pozytywna warunkowa	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	<p>Kanadyjska agencja rekomenduje refundację INF s.c. w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują konwencjonalnej terapii.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że INF s.c. należy stosować wyłącznie jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu okresu indukcji dożylnym INF, pod warunkiem, że koszt INF s.c. nie będzie przekraczać kosztów programu leczenia farmakologicznego, w którym stosuje się najtańszą terapię biologiczną refundowaną w leczeniu WZJG.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej w 54. tygodniu leczenia INF s.c. niż placebo. Chorzy mieli również większe prawdopodobieństwo wykazania odpowiedzi klinicznej na leczenie i gojenia wyściółki jelita grubego w 54. tygodniu leczenia INF s.c. w porównaniu z placebo. W 54. tygodniu chorzy leczeni INF s.c. rzadziej potrzebowali kortykosteroidów w celu kontrolowania objawów niż ci, którzy otrzymywali placebo. Infliksimab s.c. może zaspokoić niektóre potrzeby, które są ważne dla chorych, ponieważ zapewnia opcję leku podskórnego (s.c.), który można podawać w domu chorego.</p>
	CADTH 2024a		Choroba Leśniowskiego-Crohna	<p>Kanadyjska agencja rekomenduje refundację INF s.c. w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują konwencjonalnej terapii.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że INF s.c. należy stosować wyłącznie jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu okresu indukcji dożylnym infliksymabem, pod warunkiem, że koszt INF s.c. nie będzie przekraczać kosztów programu leczenia farmakologicznego, w którym stosuje się najtańszą terapię biologiczną refundowaną w leczeniu ChLC.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej w 54. tygodniu leczenia INF s.c. niż placebo. Chorzy mieli również większe prawdopodobieństwo wykazania odpowiedzi klinicznej na leczenie i gojenia wyściółki jelita grubego w 54. tygodniu leczenia INF s.c. w porównaniu z placebo. Infliksimab s.c. może zaspokoić niektóre potrzeby, które są ważne dla chorych,</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				ponieważ zapewnia opcję leku podskórnego (s.c.), który można podawać w domu chorego.
	CADTH 2021		Reumatoidalne zapalenie stawów	CADTH rekomenduje refundację INF s.c. w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego RZS, pod warunkiem, że leczenie INF s.c. w ramach planu lekowego nie będzie przekraczać ceny najmniej kosztownej postaci INF i.v. Dowody pochodzące z badania klinicznego wykazały, że lek Remsima® s.c. wykazuje porównywalną skuteczność do INF podawanego dożylnie.
	HAS 2024	Pozytywna	Reumatoidalne zapalenie stawów Choroba Leśniowskiego-Crohna Wrzodziejące zapalenie okrężnicy Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa Łuszczycowe zapalenie stawów Łuszczycyca plackowata	Francuska agencja wydała pozytywną opinię w sprawie zmiany Warunków Przepisywania i Wydawania Leków dla wskazanych terapii biologicznych podawanych podskórnie (m.in. Remsima® s.c.), znoszącą wymóg wstępnego wystawienia recepty w warunkach szpitalnych. Przeanalizowano zmiany w warunkach przepisywania i wydawania niektórych terapii podskórnych stosowanych w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych w reumatologii, dermatologii, gastroenterologii, alergologii, otolaryngologii i pulmonologii. Wycofano początkowe recepty szpitalne na te leki, umożliwiając tym samym ich wprowadzenie w społeczeństwie. Decyzja ta opiera się na doświadczeniu zdobytym w czasie ich stosowania i uwzględnia ich profilu bezpieczeństwa.
	HAS 2022	Pozytywna	Łuszczycyca plackowata	Dokonano ponownej oceny w przypadku wskazania obejmującego leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, u których inne metody leczenia ogólnoustrojowego, w tym terapia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenem w połączeniu z terapią ultrafioletem A (PUVA), okazały się nieskuteczne, są przeciwwskazane lub nietolerowane. Utrzymano pozytywną opinię o refundacji INF s.c. w całym zakresie wskazań dopuszczenia do obrotu. Obecne metody leczenia łuszczycy nie skutkują całkowitym wyleczeniem choroby, lecz pozwalają na tymczasowe, mniej lub bardziej całkowite usunięcie zmian chorobowych. Arsenal terapeutyczny obejmuje leczenie miejscowe i ogólne. Leczenie miejscowe można stosować pojedynczo, w połączeniu ze sobą lub z leczeniem ogólnym.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Komisja pragnie ponownie ocenić lek REMSIMA 120 mg (infliksimab) w okresie maksymalnie 5 lat we wszystkich wskazaniach, w szczególności w świetle wyników badań zleconych przez EMA i/lub uwzględnionych w programie rozwoju, a mianowicie: - badania kliniczne dotyczące choroby LCh, WZJG i spondyloartropatii osiowej oraz - długoterminowe badanie obserwacyjne dotyczące tolerancji we wszystkich wskazaniach oraz - dane dotyczące przepisywania leków.
	HAS 2021	Pozytywna	Reumatoidalne zapalenie stawów	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c w skojarzeniu z MTX wyłącznie w leczeniu RZS u dorosłych chorych z aktywną chorobą, u których odpowiedź na LMPCh w tym MTX, była niewystarczająca HAS nie zaleca refundacji leku Remsima® s.c w skojarzeniu z MTX w populacji chorych nieleczonych wcześniej MTX lub innymi LMPCh
	HAS 2020a	Pozytywna	Reumatoidalne zapalenie stawów	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c w skojarzeniu z MTX wyłącznie w leczeniu RZS u dorosłych chorych z aktywną chorobą, u których odpowiedź na LMPCh w tym MTX, była niewystarczająca. Wykazano istotną korzyść kliniczną w zakresie poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej chorych.
		Negatywna		HAS nie zaleca refundacji leku Remsima® s.c w skojarzeniu z MTX w populacji chorych nieleczonych wcześniej MTX lub innymi LMPCh, ze względu na niewystarczającą korzyść kliniczną z leczenia w tej populacji chorych.
	HAS 2020	Pozytywna	Choroba Leśniowskiego-Crohna	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c w leczeniu aktywnych postaci ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz w aktywnych postaciach przetokowych w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i/lub leków immunosupresyjnych. Wykazano umiarkowaną korzyść kliniczną w zakresie analizowanym wskazaniu.
		Pozytywna	Łuszczyca plackowata	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c wyłącznie u dorosłych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu, zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) ≥ 2 metod leczenia, w tym niebiologicznych metod leczenia systemowego i fototerapii, oraz rozległą postać i/lub istotny psychospołeczny wpływ choroby na chorych. Wykazano umiarkowaną korzyść kliniczną dla analizowanej populacji.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				HAS nie zaleca refundacji w innych populacjach chorych z łuszczycą plackowatą, ze względu na brak możliwości porównania z innymi lekami biologicznymi.
		Pozytywna	Łuszczycowe zapalenie stawów	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c. w leczeniu ŁZS, samodzielnie lub w skojarzeniu z MTX w aktywnych postaciach choroby oraz w przypadku niepowodzenia, niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania LMPCh. Wykazano umiarkowaną korzyść kliniczną w zakresie analizowanym wskazaniu.
		Pozytywna	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c. w leczeniu aktywnego ZZSK o ciężkim nasileniu, w przypadku niepowodzenia, niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania NLPZ. Wykazano umiarkowaną korzyść kliniczną w zakresie analizowanym wskazaniu.
		Pozytywna	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	HAS zaleca refundację leku Remsima® s.c. w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku niepowodzenia (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancja) leczenia obejmującego kortykosteroidy, azatioprynę i/lub merkaptopurynę. Wykazano umiarkowaną korzyść kliniczną w zakresie analizowanym wskazaniu.
	NCPE 2020	Negatywna	Reumatoidalne zapalenie stawów	NCPE nie zaleca refundacji infliksymabu s.c. po podanej cenie w leczeniu RZS u dorosłych chorych z aktywną chorobą, u których odpowiedź na LMPCh w tym MTX, była niewystarczająca oraz dorosłych z ciężką, aktywną i postępującą chorobą, nieleczonych wcześniej metotreksatem ani innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.
	NCPE 2020a	Negatywna	Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy.	NCPE nie zaleca refundacji infliksymabu s.c. po podanej cenie w leczeniu chorych dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą, zgodnie ze wskazaniami do stosowania u dorosłych dla postaci dożylny*.
	PBAC 2022	Pozytywna	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ciężka	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c. w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej, ciężkiej

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			przewlekła łuszczycyca plackowata, ciężka aktywna postać ŁZS i złożona, oporna na leczenie choroba Leśniowskiego-Crohna z przetokami	aktywnej postaci ŁZS i złożonej, odpornej na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami. Przedstawiony model farmakokinetyki populacyjnej pokazuje, że cel terapeutyczny dla INF s.c. jest podobny do celu dla postaci i.v. w zalecanych dawkach, co w przypadku braku danych z badań klinicznych dostarcza wystarczających informacji, aby potwierdzić nie gorszą skuteczność INF s.c.
	PBAC 2022a	Pozytywna	Reumatoidalne zapalenie stawów	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c. w leczeniu ciężkiego, aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (jako dawki nasycającej). PBAC zauważył, że nie przedstawiono żadnych danych klinicznych, a jedynie wyniki badania farmakokinetycznego. Uznano jednak, że ogólnie rzecz biorąc, wnioskowanie o niegorszej skuteczności i bezpieczeństwie INF s.c. i i.v. jest prawdopodobnie uzasadnione. Analiza ekonomiczna nie została oceniona niezależnie.
	PBAC 2021	Pozytywna	Reumatoidalne zapalenie stawów	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c. w skojarzeniu z MTX u chorych: <ul style="list-style-type: none"> z aktywną chorobą pomimo leczenia MTX, oraz z aktywną chorobą, którzy nie otrzymywali wcześniej MTX. Wskazano na konieczność minimalizacji efektywności kosztowej.
		Pozytywna	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c. w populacji chorych ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego oraz u chorych z przetokową ChLC. Wskazano na konieczność minimalizacji efektywności kosztowej.
		Pozytywna	Łuszczycyca plackowata	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c. w populacji dorosłych chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu fototerapii lub konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych. W populacji dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu, <u>ekstrapolację wyników bezpieczeństwa INF i.v. na INF s.c. uznano za dopuszczalną pomimo istniejących niepewności.</u> Uznano pozytywny profil korzyści do ryzyka INF s.c.
		Pozytywna	Łuszczycowe zapalenie stawów	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c. w skojarzeniu lub bez skojarzenia z MTX, w populacji chorych z aktywnym, postępującym ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na LMPCh.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				W populacji dorosłych chorych z aktywnym ŁZS o ciężkim nasileniu ekstrapolację wyników bezpieczeństwa INF i.v. na INF s.c. uznano za dopuszczalną pomimo istniejących niepewności. Uznano pozytywny profil korzyści do ryzyka INF s.c.
		Pozytywna	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c w populacji chorych z aktywnym ZZSK. Ekstrapolację wyników bezpieczeństwa INF i.v. na INF s.c., w populacji chorych na ZZSK uznano za dopuszczalną pomimo istniejących niepewności. Uznano pozytywny profil korzyści do ryzyka INF s.c.
		Pozytywna	Wrzodzące zapalenie jelita grubego	Pozytywna rekomendacja dla leku Remsima® s.c w populacji chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. Wskazano na konieczność minimalizacji efektywności kosztowej.

*Zalecenie to należy rozważyć, biorąc pod uwagę kryteria określone w ustawie o ochronie zdrowia (ceny i dostawa towarów medycznych) z 2013 r.

Źródło: opracowanie własne

5. Komparator

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 *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.)* [Ustawa 2011 z późn. zm.] 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.

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w odnalezionych wytycznych klinicznych w każdej z analizowanych jednostek chorobowych stosowany jest szeroki zakres różnych opcji terapeutycznych, dostosowywanych do specyficznych potrzeb chorych, w tym leków z grupy inhibitorów TNF, do których należy m.in. infliksymab stanowiący przedmiot niniejszego wniosku refundacyjnego.

Leczenie infliksymabem podawanym dożylnie jest obecnie finansowane w Polsce, w ramach 6 programów lekowych:

- *B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)*
 - *B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)*
 - *B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*
 - *B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)*
 - *B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)*
-

- *B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) [Obwieszczenie MZ].*

Niniejszy wniosek dotyczy refundacji podskórnej drogi podania infliksymabu w ramach każdego z wyżej wymienionych programów lekowych, w których postać dożylna infliksymabu jest obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych. Populację docelową w niniejszym wniosku stanowi zatem populacja odpowiadającej tej, w której aktualnie finansowany jest w Polsce infliksymab w postaci dożylnej we wskazanych wyżej programach lekowych²¹.

W programach tych finansowane są również inne biologiczne i syntetyczne LMPCh, w tym inne inhibitory TNF. Nie stanowią one jednak komparatorów dla infliksymabu stosowanego podskórnym. **Jako komparator dla infliksymabu podawanego podskórnym we wszystkich analizowanych wskazaniach wybrano infliksymab w postaci dożylnej.**

Taki wybór komparatora wynika z przede wszystkim ze schematu dawkowania infliksymabu. Zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylne leku w celu indukcji remisji a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach polskiej praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył kontynuacji terapii infliksymabem w postaci dożylnej lub zmiany terapii na postać podskórną infliksymabu.

Jedynie w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z *ChPL Remsima®* dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od podskórnego podania infliksymabu. Nie jest to jednak obligatoryjne, tj. pozostaje w gestii lekarza prowadzącego. Większość chorych rozpoczyna leczenie od postaci dożylnej, tym samym wybór komparatora pozostaje spójny dla wszystkich wskazań.

²¹ Należy jednak zwrócić uwagę, że populacja docelowa dla INF w podaniu podskórnym, w porównaniu do postaci dożylnej, będzie zawężona jedynie do dorosłych chorych, co wynika z zarejestrowanych wskazań leku przedstawionych w *ChPL Remsima®* (INF w podaniu dożylnym jest obecnie finansowany również w populacji pediatrycznej np. u chorych na ChLC i WZJG)

5.1. Opis komparatora – infliksymab i.v.

Produkt leczniczy Remsima® w postaci dożyłnej został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10.09.2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celltrion Healthcare Hungary Kft. Produkt leczniczy Remsima® i.v. dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają biały proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Każda fiołka zawiera 100 mg infliksymabu (po rekonstrukcji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Remsima® i.v.

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), kod ATC: L04AB02.
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Działanie leku	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego TNF-alfa, ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych chorych z RZS z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym MTX oraz dorosłych chorych z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni MTX lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby; • umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia oraz w leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne); • w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia; • w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u dorosłych chorych oraz ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, takie jak między innymi stosowanie kortykosteroidów i 6-MP lub AZA, a także w sytuacji, gdy leczenie było źle tolerowane lub istniały przeciwwskazania do takiego leczenia; • w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie; • w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w leczeniu aktywnej i postępującej postaci ŁZS u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca; • w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, MTX lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p>
	<p><u>RZS:</u> 3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Podawany w skojarzeniu z MTX.</p> <p><u>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać ChLC:</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia INF. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia INF chorych, którzy nie odpowiedzieli w czasie 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. U chorych odpowiadających na leczenie: INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tyg. od podania pierwszej dawki, następnie co 8 tyg., lub ponowne podanie dawki 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie.</p> <p><u>Postać czynna ChLC z przetokami:</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek, nie należy kontynuować leczenia INF. U chorych odpowiadających na leczenie: INF i.v. w ramach leczenia podtrzymującego w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg., lub ponowne podanie dawki 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.</p> <p><u>ChLC (dzieci i młodzież 6 do 17 r.ż.):</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia INF u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w czasie pierwszych 10 tygodni leczenia;</p> <p><u>WZJG u dorosłych chorych:</u> 5 mg/kg m.c. stosowane w infuzji dożylniej. Następnie po okresie od 2 i 6 tygodni od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a następnie co 8 tygodni.</p> <p><u>WZJG (dzieci i młodzież 6 do 17 lat)</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia INF u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w czasie pierwszych 8 tygodni leczenia;</p> <p><u>ZZSK:</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek INF.</p> <p><u>ŁZS:</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p> <p><u>Łuszczycyca:</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek INF.</p> <p><u>Sposób podania</u> Infuzja dożylna trwająca 2 godziny. Należy obserwować wszystkich chorych, którym podano INF przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji.</p>

	<p>Chorzy przed leczeniem mogą otrzymać między innymi lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. W celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości można zmniejszyć szybkość infuzji.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Infliksymab i.v. w analizowanych wskazaniach jest obecnie finansowany w ramach programów lekowych B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55 <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Obwieszczenia MZ*

6. 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).

RZS

W wytycznych *EMA 2015* [EMA 2015] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w terapii RZS (innych niż NLPZ) wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby (najkorzystniejszej remisji objawów, tj. stanu zapalnego, bólu i obrzęku stawów). Ważne jest także zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym. Inne cele leczenia obejmują poprawę funkcjonowania fizycznego, zmniejszenie zmęczenia i poprawę jakości życia chorych. Dodatkowe cele obejmują zapobieganie rozwojowi powikłań RZS i chorobom współistniejącym np. zaburzeń sercowo-naczyniowych.

W wytycznych *EMA 2015* wskazano, że pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia powinna być ocena remisji choroby zgodnie z kryteriami EULAR/ACR lub remisja choroby/niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR. W wytycznych podkreślono, iż w populacji chorych wykazujących nieskuteczność ksLMPCh, osiągnięcie niskiej aktywności choroby (wskaźnik DAS28 <3,2 według kryteriów EULAR) jest bardziej prawdopodobne niż osiągnięcie remisji i stanowi ważniejszy cel terapii, dlatego też powinno stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocena aktywności choroby powinna być wykonywana w chwili kwalifikacji chorych do badania oraz co najmniej po 1, 3 i 6 miesiącach, a przypadku oceny leczenia podtrzymującego także po 12 miesiącach terapii. Ocenie powinien

podlegać także czas do wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego oraz częstość utrzymania niskiej aktywności/remisji choroby [EMA 2015].

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w wytycznych *EMA 2015* wskazano na zasadność raportowania następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR, czas utrzymania niskiej aktywności/remisji choroby, średnia wartość wskaźnika DAS28, liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów, zajęcie kości (uszkodzenia strukturalne), ocena stanu zapalnego (OB, CRP), ocena nasilenia bólu i jakość życia. Można także rozważyć analizę punktów końcowych dotyczących cytokin, zmęczenia (na podstawie skali FACIT), czy wyników badania MRI stawów.

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej dla infliksymabu s.c. w populacji chorych z RZS raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena odpowiedzi na leczenia (np. ACR, DAS28);
- ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. wynik kwestionariusza HAQ-DI);
- ocena progresji radiologicznej choroby (np. mTSS);
- ocena natężenia bólu;
- ocena jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

ChLC

Celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest kontrola stanu zapalnego i zmniejszenie stopnia nasilenia objawów. Jako cel terapii wskazuje się także wygojenie błony śluzowej jelita. Ustąpienie owrzodzeń jelitowych i wystąpienie remisji endoskopowej wiąże się z osiągnięciem wymiernych korzyści klinicznych, w tym z większym odsetkiem chorych osiągających remisję kliniczną, mniejszą liczbą hospitalizacji i mniejszą liczbą operacji wykonywanych w obrębie jamy brzusznej. Wskazuje się, że osiągnięcie wygojenia błony śluzowej może być trudniejsze do osiągnięcia niż uzyskanie wyłącznie poprawy stopnia nasilenia objawów [EMA 2023].

Po uwzględnieniu powyższego, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy dla infliksymabu s.c. w populacji chorych na ChLC m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- remisja kliniczna;
 - remisja endoskopowa;
 - odpowiedź kliniczna;
-

- odpowiedź endoskopowa;
- aktywność choroby (redukcja objawów pozajelitowych);
- częstość występowania hospitalizacji;
- wygojenie błony śluzowej;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

WZJG

W dokumencie EMA z 2018 r. wskazano, że celem leczenia WZJG, jest uzyskanie i utrzymanie remisji objawowej i endoskopowej. Definicja remisji powinna uwzględniać narzędzia stosowane w ocenie objawów, stanu zapalnego i wyników badań endoskopowych. Ocena aktywności choroby powinna być przeprowadzana poprzez centralny odczyt badania endoskopowego. Niezależnie od użytych skal i wartości odcięcia, remisja winna obejmować zaprzestanie krwawienia z odbytu i być pierwszorzędnym punktem końcowym badania klinicznego dotyczącego WZJG [EMA 2018].

W dokumencie zalecono, aby w ramach drugorzędowego punktu końcowego ocenione zostały: częstość wygojenia błony śluzowej i remisji objawów, częstość odpowiedzi na leczenie oraz częstość remisji zgodnie z bardziej rygorystyczną definicją niż ustaloną dla pierwszorzędnego punktu końcowego. W przypadku badań, w których dawka przyjmowanych glikokortykosteroidów nie jest zmniejszona w momencie oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, powinno się ocenić liczbę chorych, którzy osiągnęli remisję objawową i/lub endoskopową bez jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, liczbę chorych, którzy osiągnęli remisję objawową i/lub endoskopową przy stosowaniu kortykosteroidów z uwzględnieniem dawki, liczbowe wyniki poszczególnych składowych oceny objawów i wygojenia błony śluzowej, stan zapalny błony śluzowej w badaniu histologicznym, zmianę w częstości wypróżniania się, parametry laboratoryjne wskazujące na istnienie stanu zapalnego oraz czas do osiągnięcia remisji i odpowiedzi (tylko dla oceny objawów i poziomu biomarkerów) [EMA 2018].

Można również ocenić punkty końcowe dotyczące jakości życia w przypadku WZJG, używając zwalidowanych narzędzi, takich jak kwestionariusz IBDQ lub sprawdzić zmniejszenie liczby chorych wymagających kolektomii, co jest ważnym wskaźnikiem w badaniach nad ostrym ciężkim rzutem WZJG [EMA 2018].

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej dla infliksymabu s.c. w populacji chorych na WZJG raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna (w tym trwała remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów);
- remisja histologiczna;
- odpowiedź kliniczna;
- poprawa endoskopowa;
- wygojenie błony śluzowej;
- czas do nawrotu choroby;
- wyniki w skali Mayo;
- nasilenie parcia na stolec (ang. *bowel urgency*);
- parametry laboratoryjne;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

ZZSK

Głównym celem leczenia ZZSK jest poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie stanu zapalnego oraz zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów. Leczenie powinno doprowadzić do zachowania/przywrócenia sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie oraz umożliwić prowadzenie aktywnego życia zawodowego. Ponadto leczenie ma na celu uzyskanie i utrzymanie remisji klinicznej lub przynajmniej niskiego poziomu aktywności choroby [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022, PTR 2021].

Monitorowanie aktywności choroby powinno obejmować ocenę wyników zgłaszanych przez chorych, wyników klinicznych, wyników testów laboratoryjnych oraz wyników badań obrazowych. Ocenę należy przeprowadzać z uwzględnieniem obrazu klinicznego, z wykorzystaniem odpowiednich i zatwierdzonych narzędzi [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022].

Wyniki monitorowania aktywności choroby można interpretować w złożony sposób z wykorzystaniem różnych służących do tego celu narzędzi. W osiowej SpA w obecnej praktyce najczęściej wykorzystywanymi narzędziami w celu podejmowania decyzji terapeutycznych są zwalidowane, złożone wskaźniki, tj.: BASDAI, ASDAS-CRP, CRP/OB, oraz wskaźniki dotyczące funkcjonowania, np. BASFI (skala służąca do oceny

funkcjonowania, sprawności fizycznej). W ustalaniu celów klinicznych powinny być także uwzględnione inne czynniki, takie jak: osiowe objawy zapalenia w MRI, objawy obwodowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, objawy pozastawowe i choroby współistniejące [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022].

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, dla infliksymabu s.c. stosowanego w leczeniu ZZSK, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);
- ocena sprawności (np. BASFI);
- jakość życia;
- aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);
- ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);
- objawy choroby (np. ból);
- zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);
- profil bezpieczeństwa.

ŁZS

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 ścięgnistych. W związku z tym, kompleksowa ocena aktywności choroby wymaga uwzględnienia różnych grup objawów i ich stopnia zaawansowania [Tucker 2019, Gialouri 2021, Coates 2017].

Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji lub jeżeli nie może ona zostać osiągnięta, alternatywnym celem jest osiągnięcie minimalnej/niskiej aktywności choroby. W czasie wizyt kontrolnych wskazane jest monitorowanie zmian w stawach obwodowych i kręgosłupa, zmian łuszczycowych oraz występowanie innych objawów pozastawowych a także działań niepożądanych leków. Wskazane jest również wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych oraz monitorowanie wskaźników aktywności choroby, np. DAS, SDAI, CDAI lub swoistych dla ŁZS wskaźnika DAPSA. Ocenę nasilenia łuszczycowych zmian skórnych ocenia się za pomocą oceny BSA oraz PASI [Tłustołowicz 2016].

W ramach analizy klinicznej dla infliksymabu w populacji chorych na ŁZS 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, 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.

Łuszczyca

Celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy jest pełna kontrola objawów choroby, czyli pełne ustąpienie zmian skórnych. Niemniej jednak leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI90). Za skuteczne leczenie można uznać również takie w czasie, którego chory uzyska wynik co najmniej PASI75, jeśli spowoduje to redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt. Leczenie powinno być kontynuowane w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych [PTD 2020].

W ramach analizy klinicznej dla infliksymabu s.c. w populacji chorych na łuszczyce raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianych jednostek chorobowych i ich przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty analizowanych problemów zdrowotnych. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi

technologiami (np. w zakresie wpływu terapii na jakość życia związaną z chorobą) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] i *Rozporządzeniem 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* [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.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Remsima®, wnioskowanych zmian w Programach Lekowych, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) Dorośli chorzy z aktywną postacią RZS. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w skojarzeniu z metotreksatem w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorostych chorych z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem. <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.33. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych ≥ 18 r.ż.</p>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. populacja pediatryczna.
	<p>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) Dorośli chorzy z ciężką lub umiarkowaną aktywną postacią ChLC Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.32. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak</p>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych ≥ 18 r.ż.</p> <p>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) Dorośli chorzy z ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.55. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych ≥ 18 r.ż.</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów (ZZSK) Dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią ZZSK. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj. w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.36. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych ≥ 18 r.ż.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) Dorośli chorzy z aktywnym ŁZS. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Remsima®</i> dla postaci podskórnej, tj.: w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca. Leczenie należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metotreksatem • lub w monoterapii u chorych, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.35. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych ≥ 18 r.ż.</p> <p>Łuszczycyca plackowata</p>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima® dla postaci podskórnej, tj. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.47. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych ≥ 18 r.ż.</p> <p>Komentarz:</p> <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Remsima® podawany podskórnie stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania infliksymabu składa się z 2 części:</p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p><u>RZS:</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć od dawek nasycających INF, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie.</p> <p>Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima® 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie.</p> <p>Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylne dawki nasycające INF, dwie infuzje INF w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym.</p> <p><u>ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS, łuszczycza:</u></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.</p>	Inna niż infliksymab s.c.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator ²²	<p>Infliksymab w postaci dożylniej finansowany w ramach Programów Lekowych B.33, B.32, B.55, B.36, B.35 i B.47.</p> <p>Infliksymab w postaci dożylniej podawany zgodnie z <i>ChPL Remsima®</i>.</p>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.</p> <p><u>RZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena odpowiedzi na leczenie (np. ACR, DAS28, EULAR); • ocena jakości życia (np. wynik kwestionariusza HAQ); • biomarkery stanu zapalnego (CRP, RF); • profil bezpieczeństwa. <p><u>ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź i remisja kliniczna (np. CDAI); • odpowiedź endoskopowa; • remisja endoskopowa; • jakość życia (np. SIBDQ); • biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna); • profil bezpieczeństwa. <p><u>WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź i remisja kliniczna (np. Mayo); • remisja histologiczna; • odpowiedź kliniczna; • poprawa endoskopowa; • wygojenie błony śluzowej; • jakość życia (np. SIBDQ); • biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna); • profil bezpieczeństwa. <p><u>ZZSK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia; • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC); • profil bezpieczeństwa. <p><u>ŁZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); • remisja choroby; • nawrót choroby; • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, DLQI); 	

²² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych (<i>enthesitis</i>); ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); profil bezpieczeństwa. <p><u>Łuszczyca plackowata:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS; profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: włączane będą także kluczowe farmakokinetyczne pierwszorzędowe punkty końcowe i istotne klinicznie farmakodynamiczne punkty końcowe (stężenie CRP, kalprotektyny w kale, RF).</p>	<p>Punkty końcowe niezgodne z założonymi.</p>
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy post-hoc, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled</i>)
	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).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 50 chorych ogółem.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</p> <p>Komentarz: włączane będą także kluczowe farmakokinetyczne pierwszorzędowe punkty końcowe i istotne klinicznie farmakodynamiczne punkty końcowe (stężenie CRP, kalprotektyny w kale, RF).</p>	<p>Punkty końcowe niezgodne z założonymi.</p>
Metodyka	Wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

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. Komentarz: Brak możliwości zawężenia wyszukiwania w bazach WHO UMC i ADRReports do drogi podania, dlatego też analizowano dostępne dane dot. drogi podania podskórnej i dożylniej łącznie.	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.

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

Tabela 10.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1, 3.7.2 i 5.1

8. Załączniki

8.1. Programy lekowe – kryteria włączenia, dostępne opcje terapeutyczne oraz czas trwania leczenia

Tabela 11.

Skrócona charakterystyka Programów lekowych stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce

Wskazanie Program lekowy
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW
Program lekowy: <i>B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)</i>
<p>Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:</p> <p>Do programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS oraz, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u chorych z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz do terapii anakinrą albo kanakinumabem kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w zależności od postaci klinicznej choroby, GKS lub co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami:</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w czasie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość DAS 28 – większa niż 5,1 <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartość DAS – większa niż 3,7 <p>albo</p>

Wskazanie
Program lekowy

- wartość SDAI – większa niż 26

lub

b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:

- z AOSD

lub

- z RZS z wtórną amyloidozą

lub

- z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą albo kanakinumabem kwalifikuje się wyłącznie chorych z AOSD.

2) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego chorego były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.

b) rytuksymabem, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

3) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub

Wskazanie
Program lekowy

- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);

b) rytuksymabem, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

4) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

5) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii tofacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

6) Do terapii baricytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub

Wskazanie
Program lekowy

- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii baricytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

7) Do terapii upadacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo filgotynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii upadacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

8) Do terapii filgotynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 1a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, chorzy poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:

a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo anakinrą albo kanakinumabem u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

Kwalifikacja do terapii filgotynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

9) Do terapii anakinrą kwalifikują się także chorzy z AOSD, poddani leczeniu co najmniej:

a) dwoma inhibitorami TNF alfa albo rytuksymabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo kanakinumabem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane.

10) Do terapii kanakinumabem kwalifikują się także chorzy z AOSD, poddani wcześniej leczeniu jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo rytuksymabem albo anakinrą zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub

Wskazanie Program lekowy
<ul style="list-style-type: none"> wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub w których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane lub z uwagi na postać kliniczną AOSD nie jest wskazane. <p>11) W ramach programu lekowego u chorych RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków, w tym pięciu leków biologicznych i baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>12) W ramach programu lekowego u chorych z AOSD nie jest możliwe zastosowanie więcej niż jedenastu leków, w tym siedmiu leków biologicznych, baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu i filgotynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>13) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą chory był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Pozostałe szczegółowe kryteria włączenia opisano w PL B.33.</p>
<p>Leczenie dostępne w ramach Programu lekowego: ADA, CER pegol, ETA, GOL, INF, TOC, RTX, BAR, TOF, UPA, FIL, ANA i kanakinumab.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Inhibitory TNF-alfa, TOC²³, RTX, BAR, TOF, UPA, FIL, ANA i kanakinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u chorych, u których uzyskano cel terapii.</p> <p>Powyższe leki podaje się z MTX (p.o. lub s.c.) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania²⁴ do stosowania MTX.</p>
<p>Czas leczenia w ramach Programu lekowego</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
<p>CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA</p> <p>Program lekowy: B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)</p>

²³ zmiana TOC i.v. na TOC s.c. może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnym ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego

²⁴ w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX, ADA, CER pegol, ETA, TOC, BAR, TOF, UPA, FIL, anakinra i kanakinumab mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

Wskazanie
Program lekowy

Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:

- 1) Wiek od 6 lat w przypadku terapii INF lub ADA albo wiek od 18 lat w przypadku terapii UST lub WED lub UPA.
- 2) Ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChLC (wynik w skali PCDAI ≥ 30 pkt w przypadku chorych od 6 lat do momentu ukończenia 18 r.ż. albo wynik w skali CDAI > 220 pkt u dorosłych chorych) przy braku odpowiedzi na leczenie GKS, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF-alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub
Chorzy z ChLC cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby²⁵ lub
Chorzy po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChLC, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (≥ 2 punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia INF lub ADA.
- 3) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 4) Brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualnym ChPL.
- 5) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualny ChPL.
- 6) Zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualnym ChPL (jeśli dotyczy).

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Do programu kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia INF, lub ADA, lub WED, lub UST, lub UPA, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Leczenie dostępne w ramach Programu lekowego: INF, ADA, UST, WED, UPA.

Dawkowanie

Zgodnie z określonym w aktualnym ChPL.

Modyfikacje dawkowania

Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnym ChPL.

Czas leczenia w ramach Programu lekowego

Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Chorzy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.

²⁵ leczenie WED lub UST lub UPA wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu inhibitorem TNF w tej grupie chorych

Wskazanie
Program lekowy

Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI < 30 punktów.

INF

- terapia indukcyjna: 6 tyg.;
- leczenie podtrzymujące: do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.

Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 mies. w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI.

ADA

- terapia indukcyjna: 12 tyg.;
- leczenie podtrzymujące: do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.

Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI.

UST

- terapia indukcyjna: 16-24 tyg. (dawka inicjująca i.v., kolejne dawki s.c.);
- leczenie podtrzymujące: do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.

Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI;

WED

- terapia indukcyjna: 6 tyg., z możliwością dodatkowego podania leku w 10 tyg. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna i.v.);
- leczenie podtrzymujące: do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.

Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI.

UPA

- terapia indukcyjna: 12-24 tyg.;
- leczenie podtrzymujące: do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.

Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 mies. w oparciu o wskaźnik CDAI.

WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Program lekowy: B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)

Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:

- 1) wiek od 6 r.ż. w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 r.ż. w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub filgotynibem lub ozanimodu lub upadacytynibu lub mirikizumabu;
- 2) chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.):

Wskazanie Program lekowy
<p>a) hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia lub</p> <p>b) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub</p> <p>c) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub</p> <p>d) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub</p> <p>e) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną;</p> <p>3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>6) zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem albo upadacytynibem albo mirikizumabem, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p>Leczenie dostępne w ramach Programu lekowego: INF, WED, TOF, UST, FIL, OZA, UPA i mirikizumab</p> <p>Dawkowanie Zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnym ChPL.</p> <p>Modyfikacje dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnym ChPL.</p>
<p>Czas leczenia w ramach Programu lekowego Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Chorzy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</p> <p>1) infliksymab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 6 tygodni,</p> <p>b) leczenie podtrzymujące infliksymabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI;</p> <p>2) wedolizumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),</p>

Wskazanie
Program lekowy

b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;

3) tofacytynib

a) terapia indukcyjna: 8 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 8 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w czasie pierwszych 8 tygodni leczenia,

b) leczenie podtrzymujące tofacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;

4) ustekinumab

a) terapia indukcyjna: 16-24 tygodni (dawka inicjująca w formie infuzji dożyłnej, kolejne dawki w formie iniekcji podskórnej),

b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem w postaci podskórnej może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;

5) filgotynib

a) terapia indukcyjna: 10 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w czasie pierwszych 10 tygodni leczenia,

b) leczenie podtrzymujące filgotynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzana co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;

6) ozanimod

a) terapia indukcyjna: 10 tygodni,

b) leczenie podtrzymujące ozanimodem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;

7) upadacytynib

a) terapia indukcyjna: 8-16 tygodni,

b) leczenie podtrzymujące upadacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;

8) mirikizumab

a) terapia indukcyjna: 12 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia, okres leczenia indukcyjnego może maksymalnie wynosić 24 tygodnie,

b) leczenie podtrzymujące mirikizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo,

c) ponowna indukcja: w przypadku chorych, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mirikizumabem możliwe jest ponowne podanie mirikizumabu w infuzji dożyłnej co 4 tygodnie (łącznie 3 dawki). Jeśli dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podawanie podskórne.

Wskazanie
Program lekowy

ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA

Program lekowy: B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)

Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:

Do programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:

- 1) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroiliitis* w badaniu RTG;
 - 2) z aktywną postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
 - 3) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia;
 - 4) aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:
 - a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
 - b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
 - c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;
 - 5) w przypadkach, w których choremu grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, chory może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;
 - 6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;
 - 7) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;
 - 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
 - 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
 - 10) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ASAS.
- Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Leczenie dostępne w ramach Programu lekowego: ADA, CER pegol, ETA, GOL, INF, SEK, IKS, UPA, TOF i BIM.

Dawkowanie

Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, upadacytynib, tofacytynib i bimekizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.

Wskazanie
Program lekowy

Sposób podawania, zmniejszenie dawki lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u chorych, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.

Czas leczenia w ramach Programu lekowego

- 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;
- 2) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 2. ppkt 2), szczególnie u chorych z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe;
- 3) chorzy z *sacroiliitis* stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu rezonansu magnetycznego, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.

ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW

Program lekowy: *B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)*

Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:

Do programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:

- 1) ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:
 - a) łuszczycy obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,
 - b) *dactylitis* obecnie lub dodatni wywiad w kierunku *dactylitis* potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,
 - c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,
 - d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,
 - e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt;
- 2) aktywna postać choroby:
 - a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) – aktywna postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:
 - i. wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:
 - liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
 - liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz

Wskazanie
Program lekowy

- ogólna ocena aktywności choroby przez chorego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm
albo
 - ii. wg DAS 28:
- wartość DAS 28 – większa niż 3,2
albo
 - iii. wg DAS:
- wartość DAS – większa niż 2,4.

U chorych z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- PASI większe niż 10 oraz
- DLQI większe niż 10 oraz
- BSA większe niż 10;

program dopuszcza kwalifikację chorych z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgnistych niż określono w pkt 1. ppkt 2);

b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) – chorzy z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;

3) niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS definiowana jako nieskuteczność leczenia:

a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS – utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA/ASAS, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

Wskazanie
Program lekowy

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

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

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

5) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;

6) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną – do decyzji lekarza prowadzącego;

7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;

8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

9) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Leczenie dostępne w ramach Programu lekowego: ADA, CER pegol, ETA, GOL, INF, IKS, SEK, TOF, UPA, RYZ, GUS i BIM.

Dawkowanie

Zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnym ChPL na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją leku w tym programie, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA / ASAS.

Modyfikacja dawkowania: sposób podawania, zmniejszenie dawki lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u chorych, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub przyjętą praktyką kliniczną, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.

Czas leczenia w ramach Programu lekowego

1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;

2) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 2. ppkt 1) dla postaci obwodowej oraz pkt 2. ppkt 2) dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u chorych z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii w ramach programu.

Wskazanie
Program lekowy

ŁUSZCZYCA PLACKOWATA

Program lekowy: B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)

Kryteria kwalifikacji do Programu lekowego:

Do programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:

- 1) chorzy w wieku:
 - a) ≥ 18 lat, lub
 - b) ≥ 4 lat – w przypadku do kwalifikacji do terapii ADA, lub
 - c) ≥ 6 lat – w przypadku kwalifikacji do terapii ETA, UST, IKS, SEK;
- 2) chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;
- 3) chorzy, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
 - a) PASI >10 , oraz
 - b) DLQI (ewentualnie CDLQI) >10 , oraz
 - c) BSA >10 ;
- 4) chorzy, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej 2 różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC, a w przypadku chorych od 4 do 18 roku życia po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.

Do programu kwalifikowani są również chorzy, uprzednio leczeni poszczególnymi substancjami czynnymi ujętymi w programie lekowym w ramach hospitalizacji według JGP* pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.

W przypadkach, w których zmiany łuszczycowe zajmują miejsca szczególne, takie jak skóra owłosiona głowy lub twarzy lub okolic narządów płciowych lub rąk lub stóp lub paznokci, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, chory może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

Pozostałe szczegółowe kryteria włączenia opisano w PL B.47.

Leczenie dostępne w ramach Programu lekowego: ADA, ETA, INF, IKS, SEK, UST, RYZ, GUS, CER pegol, TYL, BIM

Dawkowanie

Zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji PTD/EADV/EDF/IPC oraz z uwzględnieniem umożliwienia zmniejszania dawek leków lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u chorych, u których uzyskano cel terapii.

Wskazanie
Program lekowy

Czas leczenia w ramach Programu lekowego

W przypadku kwalifikacji do terapii poszczególnymi substancjami czynnymi ujętymi w programie lekowym:

- 1) kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie;
- 2) leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z programu;
- 3) w przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ]

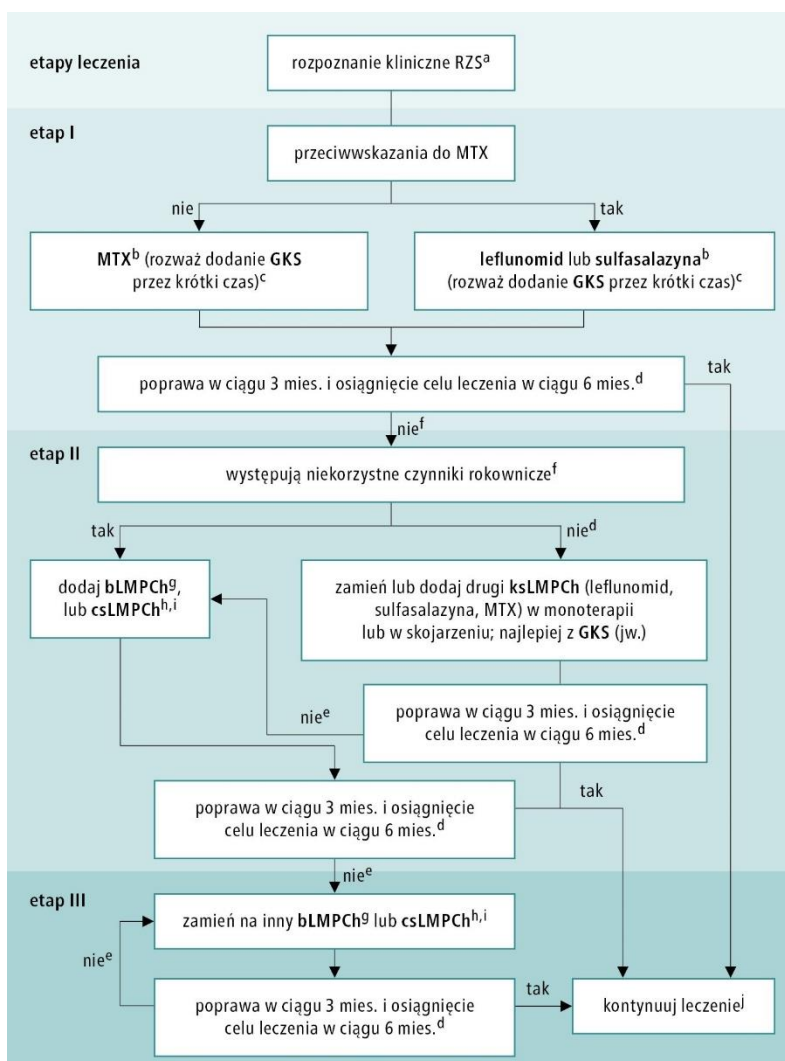
*Jednorodne Grupy Pacjentów

8.2. Wytyczne kliniczne – szczegółowe zalecenia

8.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Na rysunku poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia RZS na podstawie wytycznych *EULAR 2022* oraz *ACR 2021*.

Rysunek 1.
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia RZS



^a We wczesnym rozpoznaniu choroby mogą być przydatne kryteria klasyfikacyjne ACR i EULAR 2010. ^b ACR w przypadku małej aktywności choroby zaleca rozpoczęcie leczenia od hydroksychlorochiny. ^c ACR odradza dodawanie GKS u chorych rozpoczynających leczenie ksLMPCh. ^d Celem leczenia jest remisja kliniczna wg definicji ACR i EULAR lub przynajmniej mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne. Cel powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 mies. z zastrzeżeniem, że leczenie należy zmodyfikować lub zmienić, jeśli nie stwierdza się poprawy po 3 mies. ^e z powodu nieskuteczności lub toksyczności leczenia; ^f czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (zwłaszcza w dużym mianie), duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenie stawów, niepowodzenie leczenia ≥ 2 ksLMPCh, duża liczba obrzękniętych stawów; ^g inhibitor TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab), abatacept, inhibitor IL-6 lub rytuksymab; ^h inhibitor JAK (tofacyty nib, baricyty nib, filogoty nib, upadacyty nib); ⁱ U chorych niemogących przyjmować ksLMPCh w ramach leczenia skojarzonego korzystniejsze może być zastosowanie inhibitora IL-6 lub csLMPCh. ^j Jeśli remisja się utrzymuje, zmniejsz dawkę lub odstęp między dawkami.

bLMPCh – biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby, csLMPCh – celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby, GKS – glikokortykosteroid(y), ksLMPCh – konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby, MTX – metotreksat, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *MP 2023*

Tabela 12.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z reumatoidalnym zapalenie stawów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
Chorzy po ustaleniu rozpoznania		
ANZMUSC/A RA 2024	MTX	Należy rozważyć zastosowanie metotreksatu w skojarzeniu z innymi LMPCh jako terapię początkową u osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [rekomendacja warunkowa]. W przypadku większości osób oznacza to terapię potrójną (metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina). Chociaż połączenie metotreksatu i większości b/ts LMPCh jest również skuteczne, obecnie nie jest to odpowiednia opcja dla większości osób.
EULAR 2022		Warunkowo zalecane jest podawanie doustne MTX osobom chorym na reumatoidalne zapalenie stawów rozpoczynającym leczenie. U osób, u których odpowiedź była niewystarczająca lub które nie tolerowały doustnego metotreksatu, należy rozważyć próbę podania metotreksatu podskórnie [rekomendacja warunkowa].
ACR 2021		MTX powinien być częścią I linii leczenia [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
ACR 2021		<p>MTX p.o. jest preferowany względem MTX s.c. u chorych rozpoczynających leczenie za pomocą MTX, ze względu na łatwość podawania doustnego i podobną biodostępność przy typowych dawkach początkowych [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>Preferowane jest rozpoczęcie/osiągnięcie dawki 15mg/tydz. w czasie 4-6 tyg. względem osiągnięcia dawki <15mg. [Siła dowodów – umiarkowana/bardzo niska (dawka początkowa 15 mg/dawka początkowa<15 mg); Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>MTX p.o. w dawce podzielonej przez 24 godz. lub cotygodniowe wstrzyknięcia podskórne i/lub zwiększenie dawki kwasu foliowego/folinowego jest preferowane względem zmiany na inne LMPCh u chorych, którzy nie tolerują MTX p.o. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p><u>Chorzy nieleczeni LMPCh z umiarkowaną do wysokiej aktywnością choroby:</u></p> <p>MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem HCQ lub SSZ [Siła dowodów – bardzo niska (HCQ)/niska (SSZ); Poziom rekomendacji – silna].</p> <p>MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem LEF [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem monoterapii bLMPCh lub tsLMPCh [Siła dowodów – bardzo niska/umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna].</p> <p>MTX jako preferowana terapia I wyboru w monoterapii względem terapii dwoma/trzema ksLMPCh [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>Monoterapia MTX jako preferowana terapia względem terapii skojarzonej MTX i inhibitor TNF [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>Monoterapia MTX jako preferowana terapia względem terapii skojarzonej MTX i bLMPCh innym niż inhibitor TNF lub tsLMPCh [Siła dowodów – niska/bardzo niska; Poziom rekomendacji – silna].</p> <p><u>Chorzy nieleczeni LMPCh z niską aktywnością choroby:</u></p> <p>MTX jest warunkowo preferowany względem LEF [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p><u>Chorzy leczeni ksLMPCh z wyłączeniem MTX z umiarkowaną do wysokiej aktywnością choroby²⁶:</u></p> <p>Monoterapia MTX jako preferowana terapia względem terapii skojarzonej MTX i bLMPCh lub tsLMPCh²⁷. [Siła dowodów – umiarkowana/bardzo niska (bLMPCh / cLMPCh); Poziom rekomendacji – warunkowa].</p>
NICE 2020		Monoterapię MTX zaleca się jako terapię I wyboru tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w czasie 3 miesięcy od wystąpienia uporczywych objawów. Należy zwiększać dawkę zgodnie z tolerancją.
SIR 2019		MTX zaleca się jako terapię I wyboru (zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu). Leczenie ksLMPCh powinno rozpocząć się tak szybko jak to możliwe pod rozpoznania [Siła dowodów A, Poziom rekomendacji 1].
Feliz-Gemza 2017		MTX zaleca się jako terapię I wyboru. W przypadku braku przeciwwskazań i objawów wczesnej toksyczności dawkę MTX należy szybko zwiększać do docelowej 25–30 mg/tydzień, podawanej p.o. lub s.c. wraz z suplementacją kwasu foliowego.
Głuszko 2016		Leczenie LMPCh powinno być rozpoczęte niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania RZS. Szczególny nacisk położony został na wczesne rozpoznanie. Metotreksat powinien być pierwszym lekiem w strategii leczenia RZS.
EULAR 2022	Inne leki z grupy ksLMPCh (LEF, SSZ, sole złota)	LEF lub SSZ zalecane są jako część terapii w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub wczesnej nietolerancji MTX. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]
ACR 2021		<u>Chorzy nieleczeni LMPCh z niską aktywnością choroby:</u> SSZ jest warunkowo preferowana względem MTX [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].
NICE 2020		Zaleca się rozważenie zastosowania LEF lub SSZ jako terapii I wyboru tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w czasie 3 miesięcy od wystąpienia uporczywych objawów. Należy zwiększać dawkę zgodnie z tolerancją.

²⁶inne rekomendacje dla tej populacji są takie same, jak dla populacji nieleczonej LMPCh

²⁷siła dowodów jest wysoka dla skojarzenia MTX i inhibitorów TNF oraz umiarkowana dla skojarzenia MTX z innymi bLMPCh

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
SIR 2019		LEF lub SSZ jest zalecana jak terapia I wyboru w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MTX [Siła dowodów A, Poziom rekomendacji 1].
Feliz-Gemza 2017		Zaleca się włączenie leczenia ksLMPCh tak szybko, jak to tylko możliwe po postawieniu rozpoznania. Leczenie kontynuuje się i intensyfikuje na tyle szybko, aby osiągnąć cel leczenia - utrwaloną (≥6 mies.) remisję lub niską aktywność choroby. Przy braku poprawy po 3 mies. od rozpoczęcia leczenia i/lub nieuzyskaniu remisji choroby po 6 mies. leczenie należy zmodyfikować. U chorych z przeciwwskazaniami do MTX lub objawami jego wczesnej nietolerancji, w strategii postępowania należy uwzględnić inny ksLMPCh: LEF w dawce 20 mg/dzień lub SSZ w dawce zwiększanej do osiągnięcia 3,0 g/dobę. Nie zaleca się terapii skojarzonej jako leczenia pierwszego wyboru.
Głuszko 2016		W przypadku przeciwwskazań do MTX lub wczesnej nietolerancji należy zastosować leflunomid (LEF) lub sulfasalazynę (SSZ) jako terapię pierwszego rzutu. Za wczesną nietolerancję MTX należy przyjąć okres 6 tygodni stosowania. Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania MTX są: choroby wątroby, nerek i ewentualnie śródmiąższowa choroba płuc. Skuteczność LEF i SSZ jest porównywalna ze skutecznością MTX, jakkolwiek brak jest nowych badań.
NICE 2020	Terapia skojarzona ksLMPCh	Zalecane jest skojarzenie dodatkowego leku z grupy LMPCh (doustny MTX, LEF, SSZ lub HCQ) w połączeniu ze zwiększeniem dawki, w przypadku, gdy cel leczenia (remisja lub niska aktywność choroby) nie został osiągnięty pomimo zwiększania dawki.
EULAR 2022	LMPCh	Terapię LMPCh należy rozpocząć natychmiast po postawieniu diagnozy RZS. Leczenie powinno mieć na celu osiągnięcie trwałej remisji lub małej aktywności choroby u każdego chorego [Siła dowodów – 1a, Poziom rekomendacji – A] Monitorowanie powinno być częste w przypadku aktywnej choroby (co 1–3 miesiące); jeśli nie nastąpi poprawa w ciągu maksymalnie 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia lub w ciągu 6 miesięcy nie osiągnięto celu leczenia, należy dostosować terapię [Siła dowodów – 2b, Poziom rekomendacji – B]
ACR 2021		<u>Chorzy nieleczeni LMPCh z niską aktywnością choroby:</u> HCQ jest preferowana względem innych ksLMPCh [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – silna].
NICE 2020	Leki przeciwmalaryczne	Należy rozważyć HCQ w leczeniu pierwszego rzutu jako alternatywę dla doustnego MTX, LEF lub SSZ w przypadku łagodnej lub palindromicznej choroby. Należy zwiększać dawkę zgodnie z tolerancją.
Feliz-Gemza 2017		W przypadku bardzo łagodnej postaci choroby lub w terapii skojarzonej należy rozważyć stosowanie leków przeciwmalarycznych.
Głuszko 2016		Stosowanie parenteralne soli złota zostało pominięte w aktualnych rekomendacjach ze względu na

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	
		brak nowych badań, rzadkie stosowanie oraz brak rejestracji w wielu krajach. Leki antymalaryczne również zostały pominięte. Są stosowane rzadko w monoterapii, częściej w leczeniu skojarzonym, mogą być podawane w czasie ciąży. Leki antymalaryczne wykazują pozytywne działanie metaboliczne, nie mają jednak wpływu na postęp zmian strukturalnych u chorych na RZS. Azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosamid nie wykazują działania modyfikującego przebieg choroby i powinny być stosowane w szczególnych sytuacjach.	
EULAR 2022	GKS	Krótkotrwałą terapię GKS można rozważyć u chorych w momencie rozpoczynania lub zmiany ksLMPCh (różne schematy dawkowania i drogi podawania). Jednakże GKS należy odstawić tak szybko jak jest to możliwe z uwzględnieniem odpowiedniego schematu redukcji dawki. [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]	
ACR 2021		<u>Chorzy nieleczeni LMPCh z umiarkowaną do wysokiej aktywnością choroby:</u> Rozpoczęcie leczenia ksLMPCh bez krótkotrwałego stosowania GKS (<3 miesiące) jest preferowane względem rozpoczęcia leczenia ksLMPCh z krótkotrwałym stosowaniem GKS [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]. Rozpoczęcie leczenia ksLMPCh bez stosowania GKS w dłuższym okresie (≥3 miesiące) jest preferowane względem rozpoczęcia stosowania ksLMPCh z GKS w dłuższym okresie [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna].	
NICE 2020		Rozważyć krótkotrwałe leczenie pomostowe GKS (doustne, domięśniowe lub dostawowe) podczas rozpoczynania leczenia nowym konwencjonalnym LMPCh. Rozważyć krótkotrwałe leczenie GKS jako terapią dodaną w przypadku zaostrzeń choroby. Długotrwałe leczenie GKS stosować jedynie wtedy, gdy długoterminowe powikłania leczenia GKS zostały w pełni omówione i zaoferowano wszystkie inne opcje leczenia.	
SIR 2019		Można rozważyć krótkoterminowe stosowanie GSK w celu kontroli aktywnej postaci RZS w skojarzeniu z ksLMPCh. GSK należy podawać w najniższej potrzebnej dawce w najkrótszym możliwym czasie (<6 mies.). Dostawowe podanie GSK należy rozważyć w celu uśmierzania zapalnych objawów miejscowych [Siła dowodów A, Poziom rekomendacji 1]	
Feliz-Gemza 2017		Należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie GKS przy rozpoczynaniu lub zmianie leczenia ksLMPCH (dawki lub drogi podania), lecz dawki GKS powinny być zmniejszane tak szybko jak to jest możliwe. Należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie GKS zamiast długoterminowego stosowania niskich dawek.	
Głuszko 2016		Małe dawki GKS powinny być rozważone w inicjacyjnej strategii leczenia i dodane do ksLMPCh stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym do 6 miesięcy, a następnie powinny być zmniejszone lub odstawione tak szybko, jak klinicznie jest to możliwe. Zalecane jest podawanie GKS jako terapii pomostowej nie dłużej niż 6 miesięcy. Nie ma dobrych rekomendacji stosowania GKS w zaawansowanym RZS oraz w iniekcjach dostawowych.	
NICE 2020		NLPZ	Należy rozważyć doustne NLPZ (w tym tradycyjne NLPZ i selektywne inhibitory COX-II), gdy kontrola bólu lub sztywności podczas stosowania LMPCh jest niewystarczająca. Należy wziąć pod uwagę potencjalną toksyczność dla przewodu pokarmowego, wątroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		i układu sercowo-nerkowego oraz czynniki ryzyka, w tym wiek i ciążę. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę NLPZ oraz zaoferować IPP.
Chorzy po niepowodzeniu ksLMPCh		
EULAR 2022	Inne ksLMPCh	Inne leki z grupy ksLMPCh zalecane w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych z wykorzystaniem I leku ksLMPCh u chorych z brakiem czynników złego rokowania. [Siła dowodów – 5; Poziom rekomendacji – D]
ACR 2021		Przejsięcie na MTX s.c. jest preferowane względem zmiany leczenia na alternatywny LMPCh u chorych stosujących MTX p.o., którzy nie osiągnęli oczekiwanych efektów terapeutycznych [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa]. Włączenie/zmiana leczenia na LMPCh jest preferowane względem stosowania GKS bez LMPCh w przypadku nieosiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].
SIR 2019		W przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych przy zastosowaniu ksLMPCh, przy braku złych czynników prognostycznych, należy rozważyć inny lek z grupy ksLMPCh [Siła dowodów D, Poziom rekomendacji 5].
Feliz-Gemza 2017		W przypadku stwierdzenia braku remisji czy niskiej aktywności choroby u chorych bez obecności złych czynników prognostycznych, po zastosowaniu pierwszego LMPCh, zaleca się wybór kolejnego ksLMPCh lub wdrożenie terapii skojarzonej dwóch ksLMPCh. W przypadku wczesnej nietolerancji pierwszego leku ksLMPCh zaleca się zastosowanie kolejnego z tej grupy, a nie przechodzenie do kolejnego punktu strategicznego, czyli leczenia biologicznego.
Głuszeko 2016		Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego ksLMPCh, przy nieobecnych czynnikach ryzyka złej prognozy, należy zmienić lek na inny ksLMPCh lub zastosować leczenie skojarzone ksLMPCh.
EULAR 2022	bLMPCh lub tsLMPCh	U chorych ze złym rokowaniem, zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego bLMPCh z ksLMPCh. [Siła dowodów – 1a/1b; Poziom rekomendacji – A/B] Można rozważyć zastosowanie inhibitorów JAK, ale należy wziąć pod uwagę istotne czynniki ryzyka [Siła dowodów – 1a/1b; Poziom rekomendacji – A/B] Przy zamiarze przepisania inhibitora JAK należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek powyżej 65 lat, obecne lub wcześniejsze palenie tytoniu, inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia (takie jak cukrzyca, otyłość, nadciśnienie), inne czynniki ryzyka nowotworu złośliwego (nowotwór złośliwy występujący obecnie lub w przeszłości, inne niż skutecznie leczony rak skóry niebędący czerniakiem), czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w wywiadzie, nowotwór, wrodzone zaburzenia krzepnięcia krwi lub występowanie zakrzepów w wywiadzie, a także u chorych stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub unieruchomionych). bLMPCh i tsLMPCh należy łączyć z ksLMPCh; u chorych, którzy nie mogą stosować ksLMPCh jako leczenie skojarzone, inhibitory szlaku IL-6 i tsLMPCh mogą mieć pewne zalety w porównaniu z innymi bLMPCh [Siła dowodów – 1a; Poziom rekomendacji – A]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
ACR 2021		Włączenie b/tsLMPCh jest preferowane względem terapii trójlekowej z SSZ i HCQ do terapii u chorych przyjmujących maksymalne dawki MTX, którzy nie osiągnęli oczekiwanych efektów terapeutycznych. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].
NICE 2020		<p><i>FIL 2021:</i> FIL w skojarzeniu z MTX należy rozważyć jako opcję u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na intensywne leczenie co najmniej dwoma ksLMPCh, w przypadku stwierdzenia umiarkowanego/ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >3,2 pkt).</p> <p><i>UPA 2021:</i> UPA w skojarzeniu z MTX należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie ≥2 ksLMPCh, w przypadku stwierdzenia umiarkowanego nasilenia choroby (DAS28 3,2 -5,1 pkt). W przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji MTX, UPA może być stosowany w monoterapii. Kontynuacja leczenia UPA jest zalecana w przypadku osiągnięcia umiarkowanej aktywności choroby zgodnie z kryteriami EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p><i>UPA 2020, BAR 2017, TOF 2017:</i> BAR/TOF/UPA w skojarzeniu z MTX należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie ksLMPCh, w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >5,1 pkt). W przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji MTX, UPA, BAR lub TOF może być stosowany w monoterapii. Kontynuacja leczenia BAR, UPA lub TOF jest zalecana w przypadku osiągnięcia umiarkowanej aktywności choroby zgodnie z kryteriami EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p><i>ADA 2021:</i> inhibitor TNF (ADA, ETA, INF) w skojarzeniu z MTX należy rozważyć jako opcję u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na intensywne leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnymi LMPCh i umiarkowanym nasileniem choroby (DAS28 >3,2 pkt i <5,1). Możliwe jest rozważenie monoterapii w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania MTX. Leczenie należy rozpocząć od najtańszego leku. ABA w skojarzeniu z MTX nie jest zalecana u chorych z nieadekwatną odpowiedzią na LMPCh.</p> <p><i>ADA 2016:</i> ADA, ETA, INF, CER, GOL, TOC, ABA w skojarzeniu z MTX należy rozważyć jako opcję u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na intensywne leczenie ksLMPCh, w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby. Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol lub tocilizumab można stosować w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować metotreksatu ze względu na przeciwwskazane lub z powodu nietolerancji.</p> <p><i>ADA 2010:</i> RTX w skojarzeniu z MTX należy rozważyć jako opcję u dorosłych chorych z nietolerancją/nieadekwatną odpowiedzią na leczenie ksLMPCh, w tym co najmniej na jeden inhibitor TNF, w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby. RTX należy stosować nie częściej niż co 6 miesięcy. Leczenie RTX w skojarzeniu z MTX należy kontynuować jedynie w przypadku odpowiedniej inicjacji odpowiedzi na leczenie oraz podtrzymania odpowiedzi przez co najmniej 6 miesięcy.</p>
SIR 2019		W przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych przy zastosowaniu pierwszego ksLMPCh i obecności złych czynników prognostycznych należy rozważyć skojarzenie leczenia z bLMPCh lub tsLMPCh (bez preferencji konkretnego leku) [Siła dowodów A, Poziom rekomendacji 1].
Feliz-Gemza 2017		Włączenie bLMPCh należy rozważyć w przypadku obecności złych czynników prognostycznych (umiarkowana i wysoka aktywność choroby po leczeniu ksLMPCh, wysokie wartości parametrów zapalnych, duża ilość obrzękniętych stawów, występowanie RF/ACPA, szczególnie w wysokich mianach, wczesne wykrycie nadżerek, niepowodzenie leczenia dwoma lub więcej ksLMPCh), jeśli nie osiągnięto remisji/niskiej aktywności choroby po zastosowaniu ksLMPCh.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Głuszko 2016		<p>Wśród bLMPCh należy rozważyć inhibitory TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF), ABA, TOC, RTX.</p> <p>LMPCh i inhibitory JAK należy stosować wraz z ksLMPCh, w szczególności z MTX. Jeśli takie skojarzenie nie jest możliwe, można rozważyć monoterapię IL-6 lub inhibitorami JAK, ze wskazaniem na te ostatnie.</p>
		<p>U chorych bez satysfakcjonującej odpowiedzi na MTX bądź inny ksLMPCh z lub bez GKS bLMPCh (inhibitor TNF, abatacept, tocilizumab lub w pewnych sytuacjach rytuksymab) powinien być zastosowany z MTX. Biologiczny LMPCh może być zastosowany wtedy, gdy chory leczony ksLMPCh nie osiągnął celu w ciągu 6 miesięcy lub nie ma poprawy po 3 miesiącach. Rekomendacje nie preferują inhibitorów TNF w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wykazują abatacept i tocilizumab, aczkolwiek inhibitory TNF mają najwięcej badań klinicznych. Leki biologiczne powinny być stosowane z MTX, chociaż inhibitory TNF, abatacept i rytuksymab stosowane w monoterapii wykazują porównywalny efekt do MTX.</p> <p>Rytuksymab został zakwalifikowany do leków pierwszej linii. Rytuksymab jako lek biologiczny pierwszej linii może być stosowany szczególnie w pewnych grupach chorych, w tym: z wywiadem w kierunku <i>lymphoma</i>, utajoną gruźlicą i z przeciwwskazaniami do zastosowania chemioprotektyki, przebywaniem w środowisku endemicznym dla gruźlicy, chorobą demielinizacyjną, przebytych nowotworami złośliwymi. Nie jest rekomendowane rozpoczynanie terapii od leku biologicznego w monoterapii we wczesnym RZS, jako terapii indukcyjnej, ponieważ stosowanie MTX przynosi porównywalne wyniki (25% remisji po roku leczenia).</p>
ANZMUSC/A RA 2024	GKS	<p>Należy rozważyć zastosowanie krótkotrwałe GKS w leczeniu zaostrzeń RZS u osób z wcześniej dobrze kontrolowaną chorobą ogólnoustrojową (doustnie, domięśniowo lub dożylnie) lub dostawową, w najmniejszej możliwej dawce przez możliwie najkrótszy czas. Każde zaostrzenie powinno skłonić do rozważenia potrzeby dostosowania schematu leczenia LMPCh. [rekomendacja warunkowa]</p> <p>Nie należy rutynowo stosować GKS jako długotrwałego (> 6 miesięcy) leczenia uzupełniającego LMPCh w leczeniu RZS. Należy rozważyć zastosowanie krótkiego cyklu GKS u osób z aktywnym RZS, które rozpoczynają, zmieniają lub wprowadzają dodatkowo terapię LMPCh, stosując najmniejszą skuteczną dawkę do czasu, aż LMPCh zaczną działać. Niemożność osiągnięcia celu leczenia powinna raczej sugerować potrzebę zwiększenia dawki terapii LMPCh niż zastosowanie dodatkowych GKS. [rekomendacja warunkowa]</p>
Chorzy po niepowodzeniu bLMPCh/tsLMPCh		
ANZMUSC/A RA 2024	LMPCh	<p>U osób chorych na RZS, u których odpowiedź na jeden inhibitor TNF była niewystarczająca, należy rozważyć zmianę terapii na alternatywny b/tsLMPCh. Należy rozważyć zastosowanie innego inhibitora TNF lub b/tsLMPCh o innym mechanizmie działania [rekomendacja warunkowa]. Wybór b/tsLMPCh powinien być decyzją wspólną lekarza i chorego w oparciu o indywidualne wartości, preferencje, stan kliniczny i ocenę ryzyka. W szczególności inhibitory JAK mogą nie być preferowane u osób z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych lub raka</p>
CRA 2023		<p>U chorych na RZS, u których odpowiedź na pierwszy inhibitor TNF była niewystarczająca sugeruje się leczenie innym inhibitorem TNF, lekiem biologicznym innym niż TNF lub inhibitorem JAK. W podgrupie chorych z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych sugeruje się leczenie innym inhibitorem TNF lub lekiem biologicznym innym niż TNF zamiast inhibitora JAK [zalecenie słabe, dowody o umiarkowanej jakości]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
EULAR 2022		<p>Jeśli terapia bLMPCh lub tsLMPCh nie powiodła się, leczenie innym bLMPCh lub tsLMPCh+ powinno być wzięte pod uwagę. Jeśli jedna terapia inhibitorem TNF lub IL-6 zakończyła się niepowodzeniem, chorzy mogą otrzymać lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF-/IL-6R++ [Siła dowodów – skuteczność 1a/+; 5/+3; bezpieczeństwo 1b; Poziom rekomendacji: skuteczność A/+ D; bezpieczeństwo: B; inhibitor IL-: C]</p>
ACR 2021		<p>Zmiana leczenia na inną grupę b/tsLMPCh jest preferowana względem zmiany na b/tsLMPCh z tej samej grupy. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>Włączenie/zmiana leczenia na LMPCh jest preferowane względem kontynuacji stosowania GKS u chorych stosujących GKS, którzy osiągnęli oczekiwany efekt terapeutyczny. [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p>
NICE 2020		<p><i>FIL 2021:</i> FIL w skojarzeniu z MTX należy rozważyć jako opcję u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie LMPCh lub bez możliwości stosowania innego LMPCh, w tym co najmniej 1 bLMPCh w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >5,1 pkt) i braku możliwości leczenia rytuksymabem.</p> <p><i>FIL 2021:</i> monoterapię FIL należy rozważyć w przypadku, gdy MTX jest przeciwwskazany lub nietolerowany.</p> <p><i>FIL 2021:</i> FIL w skojarzeniu z MTX należy rozważyć jako opcję u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie rytuksymabem i co najmniej 1 bLMPCh w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >5,1 pkt).</p> <p><i>UPA 2020, TOF 2017:</i> UPA+ MTX, TOF +MTX lub UPA/TOF w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować MTX, mogą być stosowane u osób z aktywnym RZS, po niepowodzeniu innych LMPCh (w tym co najmniej 1 bLMPCh) lub rytuksymabu i co najmniej 1 bLMPCh, w przypadku choroby o ciężkim nasileniu (DAS28 >5,1) i gdy chorzy nie mogą otrzymać rytuksymabu.</p> <p>TOC i GOL w monoterapii można stosować u chorych którzy nie mogą przyjmować MTX, ponieważ jest on przeciwwskazany lub z powodu nietolerancji, po niepowodzeniu ksLMPCh w przypadku choroby o ciężkim nasileniu (DAS28 >5,1).</p> <p><i>BAR 2017:</i> BAR jest zalecany u chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub przeciwwskazaniami do stosowania innych leków LMPCh, w tym co najmniej 1 bLMPCh, pod warunkiem stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >5,1 pkt) i przeciwwskazania do stosowania RTX. Monoterapię należy rozważyć w przypadku, gdy MTX jest przeciwwskazany lub nietolerowany.</p> <p><i>SAR 2017:</i> Sarilumab w skojarzeniu z MTX jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego RZS u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie innymi LMPCh, w tym co najmniej 1 bLMPCh, jest niewystarczająca lub którzy nie mogą przyjmować innych LMPCh, wyłącznie w przypadku ciężkiego nasilenia choroby (DAS28 >5,1) i braku możliwości leczenia rytuksymabem.</p> <p><i>SAR 2017:</i> Sarilumab w skojarzeniu z MTX jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego RZS u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na rytuksymab i co najmniej 1 bLMPCh, wyłącznie w przypadku choroby o ciężkim nasileniu (DAS28 >5,1).</p> <p><i>SAR 2017:</i> Sarilumab w skojarzeniu z MTX jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego RZS u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na intensywną terapię skojarzoną ksLMPCh, wyłącznie w przypadku choroby o ciężkim nasileniu (DAS28>5,1).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p><i>SAR 2017:</i> Sarilumab może być stosowany w monoterapii u osób z aktywnym RZS, które nie mogą przyjmować MTX, ponieważ jest on przeciwwskazany lub z powodu nietolerancji, po niepowodzeniu ksLMPCh, innych LMPCh (w tym co najmniej 1 bLMPCh) lub rytuksymabu i co najmniej 1 bLMPCh, w przypadku choroby o ciężkim nasileniu (DAS28 >5,1) i gdy chorzy nie mogą otrzymać rytuksymabu.</p> <p>Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku umiarkowanej odpowiedzi na leczenie mierzonej według kryteriów EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Po uzyskaniu początkowej odpowiedzi w czasie 6 miesięcy należy przerwać leczenie, jeśli nie uda się utrzymać co najmniej umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg EULAR.</p> <p><i>CER 2016:</i> CER w skojarzeniu z MTX należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie LMPCh, w tym co najmniej jednym inhibitorem TNF w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby, nietolerancji/przeciwwskazania do stosowania RTX. Monoterapię CER należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie LMPCh, w tym co najmniej jednym inhibitorem TNF w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby, niemożliwości stosowania terapii RTX ze względu na nietolerancję/przeciwwskazanie do stosowania MTX. Kontynuacja leczenia CER jest zalecana w przypadku osiągnięcia umiarkowanej aktywności choroby zgodnie z kryteriami EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p><i>TOC 2012:</i> TOC z MTX zaleca się w leczeniu dorosłych chorych z RZS w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ≥ 1 inhibitorem TNF i rytuksymabem lub w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na LMPCh i inhibitor TNF gdy chory nie może otrzymać RTX z powodu przeciwwskazań lub działań niepożądanych.</p> <p><i>GOL 2011:</i> GOL w skojarzeniu z MTX należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie LMPCh, w tym co najmniej jednym inhibitorem TNF jeśli producent zapewni dawkę 100 mg golimumabu w tej samej cenie co dawkę 50 mg, uzgodnioną w ramach programu dostępu dla chorych.</p> <p><i>ADA 2010:</i> ADA, ETA, INF i ABA w skojarzeniu z MTX należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie LMPCh, w tym co najmniej jednym inhibitorem TNF, w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby, nietolerancji/przeciwwskazania do stosowania RTX. Monoterapię ADA lub ETA należy rozważyć u dorosłych chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie LMPCh, w tym co najmniej jednym inhibitorem TNF w przypadku stwierdzenia ciężkiego nasilenia choroby, niemożliwości stosowania terapii RTX ze względu na nietolerancję/przeciwwskazanie do stosowania MTX.</p> <p>Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku uzyskania umiarkowanej odpowiedzi na leczenie mierzonej według kryteriów EULAR po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Po uzyskaniu początkowej odpowiedzi w czasie 6 miesięcy należy przerwać leczenie, jeśli nie uda się utrzymać co najmniej umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg EULAR.</p>
SIR 2019		<p>W przypadku niepowodzenia leczenia bLMPCh, należy rozważyć terapię innym lekiem bLMPCh lub tsLMPCh. Jeżeli nieskuteczność dotyczyła jednego z inhibitorów TNF, chory może otrzymać inny lek z tej grupy lub lek z innej grupy [Siła dowodów D, Poziom rekomendacji 5].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		U chorych, u których nie osiągnięto remisji lub niskiej aktywności choroby przy drugim leku z grupy bLMPCh, zaleca się zmianę leku na inny z tej grupy lub na lek z grupy tsLMPCh (jeżeli drugim lekiem bLMPCh był lek z grupy inhibitorów TNF, kolejny lek powinien być lekiem o innym mechanizmie działania). Leczenie można skojarzyć z MTX [Siła dowodów D, Poziom rekomendacji 5].
Feliz-Gemza 2017		<p>U chorych, u których nie stwierdza się adekwatnej odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh lub inhibitorem JAK, należy rozważyć zastosowanie innego bLMPCh lub inhibitora JAK.</p> <p>Po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF, można rozważyć stosowanie kolejnego leku z tej grupy lub leku o innym mechanizmie działania.</p> <p>Po niepowodzeniu leczenia drugim inhibitorem TNF, chory powinien otrzymać lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>Po niepowodzeniu leczenia oryginalnym lekiem biologicznym nie powinno się stosować w kolejnej linii leczenia, leku biopodobnego do tej samej molekuly i odwrotnie.</p>
Głuszko 2016		<p>Jeśli pierwszy bLMPCh był nieskuteczny, powinien być zastosowany inny lek biologiczny. Jeśli pierwszy inhibitor TNF okazał się nieskuteczny, można zastosować drugi inhibitor TNF lub lek biologiczny o innym mechanizmie działania. Nie ma danych, aby któryś z wymienionych leków biologicznych był skuteczniejszy w porównaniu z innymi.</p> <p>Tofacytynib jest rozważany jako lek po nieskuteczności leków biologicznych. Lek ten nie jest rekomendowany po nieskuteczności MTX, jak leki biologiczne.</p>
NICE 2020	GKS	Długoterminowe stosowanie GKS można rozważyć jedynie w przypadku rozważenia ryzyka z tym związanego i przy braku innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania (w tym bLMPCh i tsLMPCh).
Chorzy po uzyskaniu remisji / odpowiedzi na leczenie		
ANZMUSC/A RA 2024	LMPCh	<p>Należy rozważyć u osób chorych na RZS, u których utrzymuje się niska aktywność choroby lub remisja przez co najmniej 6 miesięcy próbę zmniejszenia dawki tsLMPCh. Nie zaleca się nagłego odstawiania tsLMPCh [rekomendacja warunkowa]</p> <p>Należy rozważyć u osób chorych na RZS, u których utrzymuje się niska aktywność choroby lub remisja przez co najmniej 6 miesięcy stopniowe zmniejszanie dawki b/tsLMPCh. Kontynuować zmniejszanie dawki należy aż do całkowitego odstawienia lub zidentyfikowania najniższej skutecznej dawki b/tsLMPCh, o ile cel leczenia zostanie utrzymany. Nie zaleca się nagłego odstawienia b/tsLMPCh bez wcześniejszego zmniejszenia dawki [rekomendacja warunkowa]</p>
CRA 2023		U chorych na RZS, u których utrzymuje się niska aktywność choroby lub remisja przez co najmniej 6 miesięcy zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki b/tsLMPCh bez przerywania leczenia, w kontekście wspólnej decyzji, pod warunkiem, że chorzy będą mogli szybko uzyskać dostęp do opieki reumatologicznej i wznowić przyjmowanie leków w przypadku zaostrzenia choroby. Warunkowo nie zalecane

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		jest zmniejszenie dawki u chorych, u których szybki dostęp do opieki lub przywrócenie dostępu do leków jest utrudnione [słabe zalecenie, dowody o umiarkowanej jakości].
EULAR 2022		Po odstawieniu glikokortykosteroidów i uzyskaniu u chorego utrzymującej się remisji można rozważyć zmniejszenie dawki LMPCh (bLMPCh /tsLMPCh i/lub ksLMPCh) [Siła dowodów – 1b; Poziom rekomendacji – A]
NICE 2020		Stopniowa redukcja dawki ksLMPCh zalecana jest w przypadku uzyskania utrzymujących się oraz satysfakcjonujących efektów terapeutycznych.
SIR 2019		U chorych, u których uzyskano utrzymującą się remisję należy rozważyć zmniejszenie terapii: stopniowe zmniejszenie dawkowania leków bLMPCh lub tsLMPCh, w szczególności, gdy jest ono skojarzone z ksLMPCh [Siła dowodów B, Poziom rekomendacji 2] oraz stopniowe zmniejszenie dawkowania ksLMPCh [Siła dowodów C, Poziom rekomendacji 4].
Feliz-Gemza 2017		Stopniowe zmniejszenie dawkowania do odstawienia GKS zaleca się jeśli zostanie osiągnięty cel strategiczny, czyli remisja choroby. Stopniowe zmniejszenie dawkowania lub zwiększenia odstępów między dawkami bLMPCh rozważyć można w przypadku uzyskania utrzymującej się remisji po przerwaniu stosowania GKS, zwłaszcza jeśli chory jest również leczony ksLMPCh. Stopniowe zmniejszanie dawkowania ksLMPCH rozważyć można w przypadku chorych z utrwaloną remisją.
Głuszko 2016		Jeśli chory jest w utrwalonej remisji, po zmniejszeniu dawki lub wycofaniu się ze stosowania GKS, można rozważyć zmniejszenie dawki lub wycofanie się z podawania bLMPCh, szczególnie jeśli leczenie jest skojarzone z ksLMPCh. Wykazano, że u chorych z wczesnym RZS można uzyskać długotrwałe utrzymującą się niską aktywność choroby lub remisję przez 6 miesięcy po odstawieniu leku. W przypadku utrzymującej się długotrwałej remisji można rozważyć redukcję dawki ksLMPCh, po uzgodnieniu tej decyzji przez lekarza z chorym. Odstawienie ksLMPCh wiąże się z nawrotem choroby, który występuje u 70% chorych. Dlatego zalecane jest zmniejszenie dawki, a nie odstawienie leku. Uzyskanie remisji wolnej od leków jest możliwe u chorych z wczesnym RZS, u których leczenie jest rozpoczęte bardzo wcześnie i u których czas do osiągnięcia remisji jest bardzo krótki.

Zródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Siła dowodów i poziom rekomendacji:

ANZMUSC/ARA 2024

Klasyfikacja jakości dowodów i siły rekomendacji opiera się na ocenie wg GRADE

Siła rekomendacji

Zalecenie (zielony)

Silne zalecenie, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż zagrożenia. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy chorzy będą chcieli zastosować zalecaną interwencję

Zalecenie przeciwko (czerwone)

Silne zalecenie przeciwko interwencji, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólnie wady interwencji są wyraźnie większe niż korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy dowody wskazują, że interwencja nie jest bezpieczna.

Warunkowe zalecenie (żółty)

Zalecenie warunkowe wydaje się, gdy uzna się, że korzyści z interwencji są większe niż zagrożenia, lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć znacznych korzyści z interwencji, oceniając, że niekorzystne skutki są nieliczne, lub nieobecne. Zalecenie to stosuje się także w przypadku, gdy preferencje chorych różnią się.

Warunkowe zalecenie przeciwko (pomarańczowe)

Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji, jeśli uzna się, że istnieją zagrożenia większe niż korzyści, ale nie jest to poparte mocnymi dowodami. To zalecenie jest również stosowane tam, gdzie istnieje mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe skutki, ale w przypadku których trudno jest określić równowagę między nimi. Podobnie jest stosowane, gdy preferencje chorego różnią się.

Konsensus (niebieskavo-fioletowe)

Można wydać zalecenie jako konsensus za lub przeciw interwencji. Tego typu rekomendacje stosuje się, gdy nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie oparte na dowodach, ale panel ekspertów nadal uważa, że wydanie zalecenia jest ważne.

Jakość dowodów:

- wysoka: pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oczekiwanemu.
- umiarkowana: umiarkowana pewność szacunkowego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do tego, ale istnieje taka możliwość że różni się znacząco.
- niska: ograniczona pewność co do szacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu szacowanego.
- bardzo niska: mała pewność co do szacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie się różnił od efektu szacowanego

CRA 2023

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przy użyciu zaleceń GRADE

Silna rekomendacja – większość osób w takiej sytuacji by chciała zastosować zalecany sposób postępowania. Większość osób powinna postępować zgodnie z zalecanym sposobem postępowania. Formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne by pomóc indywidualnym chorym w podjęciu decyzji zgodnie z ich wartościami i preferencjami. Zalecenie może zostać przyjęte w większości sytuacji. Przestrzeganie tego zalecenie zgodnie z wytycznymi można zastosować jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności. Rekomendacja jest poparta wiarygodnością badania lub przez inne przekonujące oceny, gdyż dodatkowe badania, prawdopodobnie nie zmienią rekomendacji. Czasami mocne zalecenie opiera się na niskim lub bardzo niskim poziomie jakości dowodów. W takich przypadkach dalsze badania mogą dostarczyć ważnych informacji zmieniających zalecenia.

Zalecenie warunkowe

większość osób w takiej sytuacji chciałaby zastosować zalecany sposób postępowania, a tylko niewielka część nie. Pomoce w podejmowaniu decyzji mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji zgodnych z indywidualnym ryzykiem, wartościami i preferencjami. Należy mieć świadomość, że różne wybory będą odpowiednie dla poszczególnych chorych i należy pomóc każdemu choremu w podjęciu decyzji dotyczącej postępowania zgodnej z jego wartościami i preferencjami. Kształtowanie polityki lekowej będzie wymagało istotnej debaty i zaangażowania różnych podmiotów.

Miary wydajności powinny oceniać, czy podejmowanie decyzji jest właściwe. Zalecenie prawdopodobnie może być wzmocnione (w ramach przyszłych aktualizacji lub adaptacji) dodatkowymi badaniami. Ocena warunków i kryteriów (oraz powiązane orzeczenia, dowody z badań oraz dodatkowe rozważania), które zdecydowały o zaleceniu warunkowym (a nie mocnym) pomoże zidentyfikować ewentualne luki badawcze.

ACR 2021:

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przy użyciu zaleceń GRADE

Poziom rekomendacji:

Silna – w oparciu o pewną opinię panelu ekspertów, że zalecana opcja korzystnie równoważy oczekiwane korzyści i ryzyko dla większości chorych w praktyce klinicznej.

Warunkowa – w oparciu o niepewną opinię panelu ekspertów, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Zalecenie może być warunkowe ze względu na niską lub bardzo niską pewność co do dowodów przemawiających za jedną opcją w stosunku do innej, lub ze względu na oczekiwanie znacznych różnic w preferencjach chorych w odniesieniu do opcji objętych badaniem.

SIR 2019:

Poziom rekomendacji:

- 1 – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych lub z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego
 - 2 – dowody pochodzące z co najmniej 1 nierandomizowanego badania klinicznego lub co najmniej 1 badania kohortowego
 - 3 – dowody pochodzące z co najmniej 1 badania klinicznie-kontrolnego
 - 4 – dowody pochodzące z serii przypadków lub badania kohortowego/klinicznie-kontrolnego niskiej jakości
 - 5 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów klinicznych
-

8.2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Tabela 13.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z ChLC²⁸

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA		
Niepowodzenie leczenia standardowego (steroidy, leki immunosupresyjne)		
NHS 2022	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	<p>Stosowanie infliksymabu lub adalimumabu jest zalecane u chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego (leczenie steroidami i/lub immunosupresyjnie).</p> <p>Infliksymab lub adalimumab są zalecane jako I linia leczenia ciężkiej postaci ChLC. Nie ma bezpośrednich badań między tymi lekami, jednak wydaje się, że mają one równoważną skuteczność.</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa należy stosować do 12 mies. od rozpoczęcia leczenia lub do czasu niepowodzenia leczenia lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Po tym czasie leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku aktywnej choroby.</p> <p>U chorych z czynną postacią choroby z powikłaniami (przetoki), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania leczenia konwencjonalnego (w tym leczenie immunosupresyjne, antybiotykoterapia, drenaż) należy rozważyć stosowanie infliksymabu.</p>
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa ponad brak tego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, których nie leczono lekami biologicznymi, jako leczenie indukcyjne zaleca się stosowanie infliksymabu lub adalimumabu zamiast certolizumabu pegol (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako leczenie indukcyjne zaleca się monoterapię lekiem biologicznym zamiast monoterapii lekami immunosupresyjnymi (tiopuryną) (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>

²⁸ przedstawiono głównie zalecenia dla chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego co najmniej po niepowodzeniu leczenia standardowego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym, u których nie stosowano leków biologicznych i immunomodulatorów, zaleca się leczenie skojarzone infliksymbabem z tiopurynami ponad monoterapię infliksymbabem (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W oparciu o dowody pośrednie leczenie infliksymbabem w skojarzeniu z metotreksatem może być skuteczniejsze od monoterapii infliksymbabem.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych i immunomodulatorów, jako leczenie indukcyjne i podtrzymujące zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z tiopurynami ponad monoterapię adalimumabem (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). W oparciu o dowody pośrednie leczenie adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem może być skuteczniejsze od monoterapii adalimumabem.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego w skojarzeniu z immunomodulatorem lub w monoterapii. Nie zaleca się opóźnienia leczenia biologicznego do czasu stwierdzenia niepowodzenia leczenia 5-aminosalicylanem i/lub kortykosteroidami (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>
FNC 2021		<p>U chorych z ChLC o łagodnym nasileniu, którzy nie tolerują doustnych kortykosteroidów oraz u chorych ze steroidozależnością pomimo stosowania leków immunosupresyjnych, rekomendowane jest leczenie poza wskazaniami (<i>off-label</i>) adalimumabem w monoterapii.</p> <p>U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością zalecana jest terapia inhibitorem TNF-alfa, u tych chorych nie jest rekomendowana terapia lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością lub steroidoopornością zalecana jest terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa, a u chorych z nietolerancją kortykosteroidów zalecana jest monoterapia inhibitorem TNF-alfa lub terapia skojarzona.</p>
GRKK/PTG 2021		<p>U dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów zaleca się rozważenie stosowania inhibitorów TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Inhibitory TNF-alfa należy rozważyć jako leczenie biologiczne pierwszego wyboru (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zalecane są u chorych z ciężkim zaostrzeniem, w postaci przetokowej, z występującymi objawami pozajelitowymi. <u>Infliksymbab</u> stosuje się dożylnie w dawce 5–10 mg/kg mc. Podczas indukcji stosuje się 3 dawki leku w 0, 2. i 6. tygodniu. W leczeniu podtrzymującym lek podaje się co 8 tygodni.</p> <p>Zaleca się stosowanie INF w skojarzeniu z tiopurynami podczas leczenia indukcyjnego, ze względu na zmniejszenie ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko lekom biologicznym i zwiększenie skuteczności leczenia.</p> <p><u>Adalimumab</u> stosuje się podskórnie w dawkach początkowych 160 mg i 80 mg co 2 tygodnie, a następnie 40 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukcyjne trwa 12 tygodni.</p> <p>INF i ADA mają podobną skuteczność w leczeniu indukcyjnym o raz podtrzymującym. Ponadto inne inhibitory TNF-alfa biopochodne nie różnią się pod względem skuteczności i profilu bezpieczeństwa od ADA i INF.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się terapię inhibitorami TNF-alfa – infliksymbabem, adalimumabem i certolizumabem pegol (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>W celu uzyskania remisji i odpowiedzi klinicznej zaleca się stosowanie ADA w monoterapii, nie zaleca się leczenia skojarzonego ADA z tiopurynami (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe zaleca się rozpoczęcie leczenia INF w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jeśli chory uzyskał remisję podczas leczenia inicjującego inhibitorami TNF-alfa zaleca się kontynuację tej terapii podczas leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jeśli chory osiągnął długotrwałą remisję za pomocą leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zaleca się zastosowanie INF/ADA w monoterapii (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym. Dla infliksymbabu – słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, natomiast dla adalimumabu – słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości.</p> <p>U chorych ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi nie ma wystarczających dowodów na zasadność zastosowania terapii skojarzonej z lekami immunosupresyjnymi (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>
BSG 2019		<p>U chorych z ChLC krętniczko-kątniczą opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Terapia INF w skojarzeniu z tiopuryną jest skuteczniejsza niż monoterapia INF w indukcji i podtrzymaniu remisji w aktywnej postaci ChLC (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p> <p>Terapię INF w skojarzeniu z metotreksatem można rozważyć w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas terapii korynkosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem zaleca się leczenie inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ChLC rozpoczynających leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu wywołania całkowitej remisji zaleca się zastosowanie w terapii skojarzonej z tiopuryną (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). Stosowanie inhibitorów TNF-alfa korzystnie wpływa na parametry farmakokinetyczne (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Chorych należy ocenić pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne inhibitorami TNF-alfa między 8. a 12. tygodniem leczenia w celu określenia potrzeby modyfikacji leczenia (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy uzyskali odpowiedź objawową podczas leczenia indukcyjnego inhibitorami TNF-alfa, zaleca się kontynuowanie terapii inhibitorami TNF-alfa w leczeniu podtrzymującym w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy wykazują nieoptymalną odpowiedź na leczenie indukcyjne inhibitorami TNF-alfa, zaleca się rozważenie zwiększenia dawki w celu uzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie podtrzymujące inhibitorami TNF-alfa, w celu odzyskania całkowitej remisji rekomenduje się optymalizację dawki (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Nie zaleca się zmiany leku na inny z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z ChLC z dobrymi wynikami podczas stosowanego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>
NICE 2019		<p>Należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa u chorych z ciężką postacią ChLC z brakiem odpowiedzi lub przeciwwskazaniami do stosowania leczenia standardowego, w tym leki immunosupresyjne i/lub korynkosteroidy).</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa należy stosować tak długo jak lek jest skuteczny lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy.</p> <p>Zaleca się rozważenie stosowania ADA lub INF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>NICE definiuje ciężką postać choroby jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja ta obejmuje chorych z wynikiem CDAI ≥ 300 (lub wskaźnikiem HB ≥ 8).</p>
NHS 2022	Wedolizumab	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie wedolizumabu w przypadku nietolerancji, niewystarczającej lub utraconej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym rekomenduje się leczenie wedolizumabem ponad brak tego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości dla indukcji i umiarkowanej jakości dla podtrzymania remisji).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych lekami biologicznymi w celu indukcji remisji rekomenduje się leczenie wedolizumabem. Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol u tych chorych (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>
GRKK/PTG 2021		<p>U dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów zaleca się rozważenie stosowania wedolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Wedolizumab należy rozważyć jako lek biologiczny pierwszego wyboru (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). Zalecany jest u chorych ze zmianami zapalnymi w jelicie grubym.</p> <p>Wedolizumab stosuje się dożylnie w dawce 300 mg w 0, 2. i 6. tygodniu leczenia indukcyjnego. W przypadku braku remisji w 10. tygodniu podaje się dodatkową dawkę indukcyjną. W leczeniu podtrzymującym stosuje się wlewy dożylnie w dawce 300 mg co 8 tygodni. Po podaniu dwóch pierwszych dawek możliwe jest przejście na formę podskórną wedolizumabu w dawce 108 mg.</p>
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe zaleca się leczenie WED w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego podczas leczenia WED uzyskał remisję kliniczną, to należy kontynuować leczenie WED w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na rekomendowanie stosowania WED u chorych z złożonymi przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
BSG 2019		<p>U chorych z ChLC krętniczko-kątniczą opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Wedolizumab należy rozważyć także u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Wybór leczenia u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi powinien być spersonalizowany dla każdego chorego (faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas leczenia standardowego (kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem) zaleca się leczenie WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Zaleca się, aby zbadać chorych z ChLC pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14. tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano remisję podczas leczenia indukcyjnego WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
NHS 2022		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub brakiem tolerancji na terapię standardową lub w przypadku medycznych przeciwwskazań do takiego leczenia zaleca się stosowanie ustekinumabu.</p>
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym rekomenduje się leczenie ustekinumabem ponad brak tego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych lekami biologicznymi w celu indukcji remisji rekomenduje się leczenie ustekinumabem. Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol u tych chorych (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
GRKK/PTG 2021	Ustekinumab	<p>U dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów zaleca się rozważenie stosowania ustekinumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Ustekinumab należy rozważyć jako lek biologiczny pierwszego wyboru (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Ustekinumab w leczeniu indukcyjnym podawany jest dożylnie w pojedynczej dawce, a w leczeniu podtrzymującym podskórnie co 8 lub 12 tygodni.</p>
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie UST (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>W przypadku gdy chory z ChLC uzyskał remisję kliniczną podczas terapii UST należy kontynuować leczenie UST w fazie podtrzymania (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność leczenia UST u chorych z ChLC ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
BSG 2019		<p>U chorych z ChLC krętniczko-kątniczą opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%). U chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie UST w indukcji i utrzymaniu remisji. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi lekami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p>
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas leczenia standardowego (kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem) zaleca się leczenie UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Zaleca się, aby zbadać chorych z ChLC pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie UST pomiędzy 6. a 10. tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych z ChLC, u których uzyskano remisję podczas leczenia indukcyjnego UST zaleca się kontynuowanie leczenia UST w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie jest rekomendowane stosowanie tiopuryn w celu osiągnięcia remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U dorosłych chorych z nieaktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się leczenie tiopurynami zamiast braku takiego leczenia w celu utrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>
GRKK/PTG 2021	<p>Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)</p>	<p>Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji wskazane jest zweryfikowanie dawkowania oraz innych przyczyn objawów. W przypadku steroidooporności u chorych z chorobą łagodną lub umiarkowaną wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych. W przypadku steroidozależności zaleca się rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Leczenie podtrzymujące za pomocą tiopuryn jest zalecane u chorych, u których uzyskano remisję kliniczną za pomocą kortykosteroidów (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg mc. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg mc.).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC ze steroidozależnością należy rozważyć leczenie tiopurynami w celu podtrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)</p> <p>U chorych z luminalną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie zaleca się leczenia tiopurynami w monoterapii w celu indukcji remisji (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie tiopuryn w celu zamknięcia przetok oraz u chorych z przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>
BSG 2019		<p>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego często obserwowany jest nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania glikokortykosteroidów, Zalecane jest szybkie rozpoczęcie leczenia ograniczającego glikokortykosteroidy.</p> <p>W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie AZA lub 6-MP w monoterapii (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, poziom zgodności 100%).</p>
NICE 2019		<p>U chorych ze steroidozależnością należy rozważyć stosowanie AZA lub 6-MP jako terapii dodanej do kortykosteroidów lub budezonidu podczas indukcji remisji.</p> <p>Zaleca się stosowanie AZA lub 6-MP w leczeniu podtrzymującym, jeśli taką terapię stosowano w indukcji remisji w skojarzeniu z kortykosteroidami lub budezonidem.</p>
AGA 2021	Metotreksat	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy rozważyć monoterapię metotreksatem w postaci podskórnej lub domięśniowej zamiast braku takiego leczenia w indukcji i podtrzymaniu remisji (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie jest zalecana doustna monoterapia metotreksatem w indukcji i podtrzymaniu remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>
GRKK/PTG 2021		<p>Metotreksat zalecany jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn w leczeniu podtrzymującym (25 mg podskórnie raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie 15 mg podskórnie lub doustnie).</p> <p>Nie jest zalecane rutynowe stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z leczeniem inhibitorami TNF-alfa.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
BSG 2019		<p>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</p> <p>U chorych z ChLC terapię metotreksatem należy rozważyć u chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami. Terapię metotreksatem należy rozważyć w celu podtrzymania remisji (w dawce ≥ 15 mg raz na tydzień). Podanie podskórne charakteryzuje się lepszą biodostępnością niż podanie doustne, szczególnie przy stosowaniu wyższych dawek (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 88,4%).</p> <p>U chorych z ChLC można rozważyć terapię skojarzoną infliksymabem z metotreksatem w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).</p>
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazują steroidozależność i steroidooporność zaleca się terapię metotreksatem drogą pozajelitową w celu uzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>
NICE 2019		<p>U chorych z ChLC ze steroidozależnością, nietolerujących terapii lekami z grupy tiopuryn lub u których aktywność metylotransferazy tiopurynowej jest niewystarczająca można rozważyć stosowanie metotreksatu jako terapii dodanej do kortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji.</p> <p>Terapię metotreksatem należy rozważyć w leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC, którzy stosowali metotreksat w indukcji remisji lub u chorych nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do leczenia tiopurynami.</p>
AGA 2021	Natalizumab	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie jest zalecane leczenie natalizumabem, zarówno w celu indukcji, jak i podtrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Terapia natalizumabem nie jest zalecana ze względu na przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas stosowania tego leku oraz możliwość wyboru innego leczenia u chorych z ChLC.</p> <p>U chorych z ChLC, u których nie są obecne przeciwciała przeciwko wirusowi Johna Cunninghama, którzy przywiązują dużą wagę do potencjalnych korzyści oraz niższą wagę do ryzyka wystąpienia PML i którzy będą monitorowani pod kątem dodatniego wyniku potwierdzającego obecność wirusa Johna Cunninghama, można rozważyć terapię natalizumabem.</p>
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
AGA 2021	<p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zmiana na inny lek z tej grupy)</p>	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji zaleca się leczenie adalimumabem zamiast braku takiego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W przypadku, jeśli w pierwszej linii stosowano leczenie ADA, istnieją pośrednie dowody sugerujące rozważenie terapii INF jako leku drugiej linii.</p>
FNC 2021		<p>U chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, w przypadku niskiego minimalnego poziomu TNF-alfa i niestosowania adalimumabu, należy rozważyć optymalizację dawki dotychczasowego leczenia inhibitorem TNF-alfa, jeśli stosowanym lekiem był ADA to należy rozważyć terapię skojarzoną z drugim inhibitorem TNF-alfa (INF).</p>
GRKK/PTG 2021		<p>W przypadku wtórnej utraty skuteczności inhibitorów TNF-alfa należy w pierwszej kolejności rozważyć optymalizację dawki stosowanego leku lub włączenie/optymalizację leczenia skojarzonego.</p>
NHS 2022	<p>Wedolizumab</p>	<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na terapię standardową lub z medycznymi przeciwwskazaniami do takiego leczenia należy rozważyć terapię wedolizumabem.</p>
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa, w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie wedolizumabem zamiast braku takiego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie wedolizumabem zamiast braku takiego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>
GRKK/PTG 2021		<p>Wedolizumab można rozważyć jako II linię w leczeniu zmian okołoodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U chorych z aktywną luminalną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć leczenie WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia wedolizumabem należy rozważyć leczenie WED podczas leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
BSG 2019		<p>Terapię wedolizumabem należy rozważyć u chorych z ChLC w postaci krętniczno-okrężniczej po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. (faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%) Jeśli u chorego należy zmienić leczenie z inhibitorów TNF-alfa na inną klasę leków wybór WED jako opcji terapeutycznej może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te obejmują: preferencje chorego, koszt terapii, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%).</p>
CAG 2019		<p>Terapię WED należy rozważyć u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W celu indukcji całkowitej remisji terapię WED należy rozważyć u chorych z ChLC, którzy nie osiągają lub nie utrzymują remisji objawowej bez konieczności stosowania kortykosteroidów podczas terapii inhibitorami TNF-alfa (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). Zaleca się, aby zbadać chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14 tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych z ChLC, u których uzyskano odpowiedź objawową na leczenie WED w fazie indukcji, rekomenduje się kontynuowanie terapii WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
NICE 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa rekomenduje się stosowanie wedolizumabu. Terapię WED należy stosować tak długo jak lek wykazuje skuteczność lub do momentu, gdy koniecznie będzie przeprowadzenie operacji lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Leczenie może być kontynuowane, jeśli jest skuteczne i istnieją dowody na ciągłą korzyść kliniczną. Chorych, u których leczenie jest kontynuowane, należy badać co 12 mies. w celu decyzji czy dalsze leczenie WED jest uzasadnione. ²⁹ U chorych z całkowitą remisją po 12 miesiącach leczenia WED należy rozważyć przerwanie terapii WED i w przypadku wystąpienia nawrotów wznowić leczenie WED.
NHS 2022	Ustekinumab	Leczenie UST można rozważyć u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji na leczenie standardowe lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia.
AGA 2021		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa, w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie ustekinumabu zamiast braku takiego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie ustekinumabem zamiast braku takiego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).
GRKK/PTG 2021		Ustekinumab można rozważyć jako II linię w leczeniu zmian okołoodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego.
FNC 2021		U chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, jeśli występuje odpowiedni minimalny poziom przeciwciał anti-TNF rekomenduje się leczenie ustekinumabem w monoterapii lub w skojarzeniu.
ECCO 2020		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć leczenie UST w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych na aktywną luminalną postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się leczenie UST lub WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Jeśli uzyskano remisję kliniczną podczas terapii UST należy kontynuować leczenie tym samym lekiem w celu podtrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).

²⁹ Wytyczne *NICE 2019* odwołują się do oceny technologii z 2015, jednakże należy pamiętać, że opierają się na dowodach, które nie są już aktualne dla wedolizumabu

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
BSG 2019		<p>ChLC w postaci krętniczno-okrężniczej</p> <p>Ustekinumab jest zalecany u chorych z ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w indukcji i utrzymaniu remisji. Brak danych bezpośrednio porównujących UST z innymi lekami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p> <p>Gdy wymagana jest zmiana leczenia z inhibitorów TNF-alfa na inną klasę leków wybór UST należy wykonać na podstawie indywidualnych czynników, obejmujących: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%).</p>
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas leczenia inhibitorami TNF-alfa, należy rozważyć zastosowanie UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorych leczonych UST należy zbadać między 6. a 10. tyg. leczenia w celu określenia objawowej odpowiedzi na UST, aby w przypadku wystąpienia takiej potrzeby zmodyfikować leczenie (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Jeśli uzyskano indukcję remisji za pomocą UST, to rekomenduje się stosowanie UST również w celu podtrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>
NICE 2019		<p>Należy rozważyć terapię UST u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Wybór leczenia między UST i innymi lekami biologicznymi należy ustalać indywidualnie. Jeśli odpowiednia jest więcej niż jedna terapia, to należy wybrać najtańszą, należy w takim przypadku rozważyć koszty podawania, dawkę i koszt leku. UST należy stosować tak długo, jak jest skuteczny lub do momentu, gdy konieczna będzie interwencja chirurgiczna lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. W celu określenia czy należy kontynuować leczenie, wykonuje się ocenę stanu chorego zgodną z wytycznymi NICE dotyczącymi INF, ADA³⁰.</p>
Leczenie ratunkowe lub w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie		

³⁰ Wytyczne NICE 2019 odwołują się do oceny technologii z 2017 roku

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
GRKK 2021	Cyklosporyna A	Cyklosporynę A zaleca się w leczeniu aktywnej postaci choroby. Jednakże jej stosowanie zaleca się jedynie w wyjątkowych sytuacjach, przy braku skuteczności standardowych metod leczenia lub jako leczenie ratunkowe.
	Takrolimus	Takrolimus zaleca się w leczeniu aktywnej postaci choroby. Jednakże jego stosowanie zaleca się jedynie w wyjątkowych sytuacjach, przy braku skuteczności standardowych metod leczenia lub jako leczenie ratunkowe.
BSG 2019	Afereza granulocytowo-monocytowa	U chorych z aktywną postacią ChLC nie wykazano skuteczności aferezy leukocytowej i nie należy jej stosować (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność:100%).
GRKK/PTG 2021	Leczenie chirurgiczne	Leczenie chirurgiczne powinno się rozważyć na każdym etapie leczenia ChLC. Zaleca się rozważenie interwencji chirurgicznej w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe. Należy rozważyć zabieg chirurgiczny u chorych, u których wystąpiły powikłania (ropnie, przetoki, zwężenia). Interwencje chirurgiczne należy przeprowadzać jedynie w specjalistycznych ośrodkach doświadczonych w leczeniu ChLC.
BSG 2019		Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego należy rozważyć u chorych z ChLC w postaci krętniczno-okrężniczej ze steroidozależnością, którzy stosują leki biologiczne, zwłaszcza w przypadku leczenia za pomocą trzech leków podczas immunosupresji. U takich chorych istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 97,8%).
		Chorych z zaostrzeniem choroby w obrębie jelita cienkiego należy poddać konsultacji lekarskiej, w tym także chirurgicznej w celu zoptymalizowania terapii i zaplanowania resekcji lub zabiegu w postaci plastyki miejsc zwężenia jelita (tzw. strikturoplastyka) (zgodność: 100%). U chorych z ChLC ze zwężeniami jelita cienkiego krótszymi niż 10 cm rekomenduje się strikturoplastykę jako alternatywę dla resekcji, jeśli są ograniczenia wykonania resekcji lub istnieje potrzeba zachowania długości jelita. Leczenie dłuższych zwężeń wykonuje się za pomocą niestandardowej strikturoplastyki (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów, zgodność: 97,3%). W przypadku licznych zwężeń w odcinku jelita cienkiego rekomenduje się wykonanie resekcji zamiast licznych zabiegów strikturoplastyki (zgodność: 100%). W przypadku wystąpienia powikłania w postaci ropni w jamie brzusznej konieczne może być wykonanie drenażu chirurgicznego, przy czym zaleca się unikanie przeprowadzenia natychmiastowej resekcji (bardzo słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 91,9%). W przypadku istnienia przetok jelitowo-pochwowych należy kontrolować stan zapalny oraz przeprowadzić resekcję chirurgiczną (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 100%). W celu uzyskania kontroli objawów w przypadku dużych przetok zazwyczaj należy przeprowadzić zabieg chirurgiczny (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 100%).

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Siła dowodów i poziom rekomendacji:

AGA 2021/ECCO 2020/BSG 2019/CAG 2019:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka

Siła dowodów:

dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny

8.2.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tabela 14.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na WZJG³¹

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
PTG 2023	Tofacytynib	U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. TOF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		Zaleca się stosowanie TOF w celu wywołania remisji u chorych, u których standardowe terapie nie przyniosły odpowiedniego efektu lub były przez nich źle tolerowane [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Zaleca się stosowanie TOF w celu utrzymania remisji u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne podczas stosowania tego leku [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].
NHS 2022		Zaleca się stosowanie TOF do leczenia umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalną terapię lub terapię biologiczną. TOF może być stosowany w tym samym miejscu na ścieżce leczenia, co terapię biologiczną, czyli w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu WZJG.
ACG/AGA 2021		<u>ACG:</u> Zaleca się stosowanie TOF w celu indukcji remisji u chorych leczonych antagonistami TNF-α. Zalecenie dotyczy wszystkich terapii anty-TNF, ale zaleca pomiar poziomu leku reaktywnego, aby ocenić przyczynę utraty odpowiedzi i, jeśli poziom jest terapeutyczny, zmienić klasę. <u>AGA:</u> Zaleca się stosowanie TOF w celu indukcji remisji u chorych leczonych antagonistami TNF-α. Zalecenie wyłącznie w przypadku wcześniejszej ekspozycji i utraty odpowiedzi lub brak odpowiedzi na INF.

³¹ Przedstawiono głównie zalecenia dla chorych z WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		Brak zaleceń za lub przeciw stosowaniu TOF zamiast monoterapii tiopuryną, w celu utrzymania remisji. Ze względu na różną metodologię badań podtrzymujących, brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy porównawczej skuteczności różnych leków.
ASCRS 2021		U chorych otrzymujących TOF należy rozważyć przedłużoną profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu operacyjnym [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].
FNC 2021		Zaleca się stosowanie TOF w przypadku niepowodzenia leczenia WED.
AGA 2020		<p>W przypadku dorosłych chorych na WZJG o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, którzy leczeni są w trybie ambulatoryjnym, zaleca się zamiast rezygnacji z leczenia rozpoczęcie leczenia TOF [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U chorych wcześniej leczonych INF, szczególnie u tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie INF w celu indukcji remisji WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zalecane jest stosowanie TOF zamiast WED lub ADA [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodu].</p> <p>U chorych w aktywnej fazie choroby preferowanym sposobem leczenia w celu indukcji remisji jest stosowanie TOF w monoterapii, w przeciwieństwie do tiopuryny, która również może być stosowana jako monoterapia rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>U chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG zaleca się stosowanie doustnego TOF w dawce 10 mg dwa razy na dobę przez 8 tyg. w celu uzyskania remisji choroby [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa rekomenduje się stosowanie TOF w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>
BSG 2019		<p>U chorych którzy otrzymują wysokie dawki mesalazyny i wymagają dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku, a także u tych będących steroidozależnymi lub steroidoopornymi w ramach terapii podtrzymującej, zaleca się stosowanie TOF [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>U chorych z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie TOF w celu indukcji i podtrzymania remisji choroby [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%].</p>
ECCO 2022	Prednizolon	U chorych niehospitalizowanych zaleca się stosowanie doustnego prednizolonu w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski].
ACG/AGA 2021	Metotreksat	<u>ACG:</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>Nie zaleca się stosowania steroidów lub MTX jako leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>AGA:</u> Nie zaleca się stosowania MTX do utrzymania remisji.</p>
AGA 2020		<p>U dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych ambulatoryjnie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii w celu indukcji lub utrzymania remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie zaleca się metotreksatu w monoterapii w celu indukcji remisji choroby [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości].</p> <p>U chorych na WZJG z umiarkowaną postacią lub aktywnym WZJG o nasileniu ciężkim nie zaleca się metotreksatu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].</p>
FNC 2021	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	<p>Zaleca się terapię skojarzoną anty-TNF u chorych z opornością na steroidy, z nietolerancją steroidów oraz w przypadku, w którym nie osiągnięto konsensusu dla chorych ze steroidozależnością (obok leków immunosupresyjnych).</p> <p>W przypadku niskiego poziomu anty-TNF w surowicy i braku przeciwciał przeciw lekowi, eksperci zalecali optymalizację istniejącej terapii anty-TNF u chorych z WZJG. W przypadku niskiego poziomu miana anty-TNF i obecności przeciwciał, eksperci zalecali terapię skojarzoną z drugim anty-TNFα u chorych z WZJG.</p>
PTG 2023	Infliksymab	<p><u>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u> U chorych, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniową dożylną terapię steroidami zaleca się stosowanie infliksymabu [jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie INF zaleca się kontynuację w celu podtrzymania [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].</p> <p><u>WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u> U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. inhibitorów anty-TNF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
ECCO 2022		<p>U chorych, którzy nie zareagowali wystarczająco lub nie tolerują standardowej terapii, w przypadku remisji zaleca się leczenie INF [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>U chorych, którzy zareagowali na indukcję remisji po zastosowaniu INF zaleca się go w celu jej utrzymania [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].</p>
NHS 2022		<p>INF, obok GOL i ADA jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie konwencjonalne (w tym leczenie immunosupresyjne i/lub kortykosteroidami) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Wybór leczenia powinien być dokonywany indywidualnie. Jeśli odpowiednia jest więcej niż jedna opcja leczenia, należy wybrać najmniej kosztowną (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie i cenę za dawkę).</p> <p>INF jest zalecany w leczeniu ostrych zaostrzeń WZJG o ciężkim przebiegu. Jest on zalecany wyłącznie u chorych, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie niewskazana, w oparciu o staranną ocenę ryzyka i korzyści związanych z leczeniem. Leczenie ostrych zaostrzeń WZJG za pomocą INF lub cyklosporyny powinno być decyzją gastroenterologa.</p>
ACG/AGA 2021		<p><u>ACG:</u> Zaleca się terapię INF w skojarzeniu z tiopuryną w celu utrzymania remisji.</p>
AGA 2020		<p><u>Ostry rzut WZJG:</u> U chorych leczonych ambulatoryjnie nieotrzymujących dożylnie kortykosteroidów zaleca się stosowanie INF [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Nie opracowano zaleceń dotyczących dawkowania (zintensyfikowanego w porównaniu ze standardowym) infliksymabu.</p> <p><u>WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u> U dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG leczonych w warunkach ambulatoryjnych zaleca się rozpoczęcie leczenia INF zamiast braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. U dorosłych chorych na WZJG leczonych ambulatoryjnie, którzy nigdy nie otrzymywali leku biologicznego, w celu uzyskania remisji zamiast adalimumabu należy zastosować INF [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>U chorych z aktywną fazą choroby zaleca się stosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii w celu indukcji remisji (jest to preferowana opcja leczenia w porównaniu z tiopuryną w monoterapii) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się inhibitor TNF-alfa w terapii skojarzonej z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym leczenie biologiczne należy rozpocząć wcześnie, z towarzyszącą terapią immunomodulacyjną lub bez – jest to terapia preferowana w stosunku do schematu polegającego na stopniowym wzmacnianiu po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>U chorych z czynną postacią WZJG zaleca się stosowanie INF w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>U chorych z aktywnym WZJG zaleca się INF w skojarzeniu z tiopurynami w leczeniu indukcyjnym [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości dla azatiopryny].</p> <p>W celu utrzymania remisji po indukcji INF u chorych z aktywnym WZJG zaleca się jego dalsze stosowanie [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>Po uwzględnieniu braku odpowiedzi na leczenie immunomodulatorami lub inhibitorami TNF-alfa i poziomu stężenia albuminy w surowicy w wywiadzie należy rozpocząć leczenie INF zamiast cyklosporyną.</p> <p>Chorzy hospitalizowani z powodu nagłego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, którzy nie uzyskali odpowiedzi na dożylnie leczenie kortykosteroidami w czasie 3-5 dni wymagają rozpoczęcia leczenia ratunkowego przy pomocy INF lub cyklosporyny [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych hospitalizowanych z powodu nagłego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, którzy są w stanie remisji po leczeniu INF zaleca się utrzymanie remisji stosując ten sam lek [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>
BSG 2019		<p><u>ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u></p> <p>U chorych, z brakiem odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami po 3 dniach leczenia (biorąc pod uwagę odpowiedni system punktacji) oraz u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia tiopurynami należy rozważyć terapię ratunkową podawaną w formie dożylnego INF [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].</p> <p>Chorzy otrzymujący INF w dawce 5 mg/kg, którzy nie reagują na leczenie 3-5 dni po pierwszym wlewie, powinni otrzymać terapię indukcyjną w zwiększonej dawce. Takie leczenie należy rozpocząć po konsultacji chirurgicznej w celu potwierdzenia wskazania do kolektomii [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%].</p> <p><u>WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		U chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa w leczeniu podtrzymującym. Ten schemat zaleca się u chorych, wymagających w czasie ostatniego roku dwóch cykli leczenia kortykosteroidami lub u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].
NICE 2019a		W przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do standardowego leczenia (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub AZA) kontynuacja leczenia jest uzasadniona tylko wówczas, gdy w rocznej ocenie skuteczności potwierdzono jego skuteczność. W przypadku braku powodzenia konieczne jest przerwanie leczenia i podjęcie decyzji o leczeniu chirurgicznym. Chorzy z ustabilizowanym stanem remisji klinicznej powinni rozważyć przerwanie terapii, ale w przypadku nawrotu choroby leczenie powinno zostać wznowione. W przypadku chorych, którzy zostali hospitalizowani z powodu ostrego zaostrzenia rzutu WZJG o ciężkim nasileniu, i u których leczenie cyklosporyną A nie jest klinicznie odpowiednie lub nie jest wskazane, zaleca się stosowanie INF w celu wywołania remisji. Należy zauważyć, że tylko chorzy, którzy spełniają określone kryteria, mogą być poddani tej formie leczenia w ramach badań klinicznych.
PTG 2023		U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. inhibitorów anty-TNF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych, którzy nie reagują odpowiednio lub nie tolerują konwencjonalnej terapii zaleca się stosowanie ADA w przypadku remisji siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. u chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną ADA zaleca się jego dalsze stosowanie w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].
NHS 2022	Adalimumab	ADA, obok GOL oraz INF jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie konwencjonalne (w tym leczenie immunosupresyjne i/lub kortykosteroidami) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Wybór leczenia powinien być dokonywany indywidualnie. Jeśli odpowiednia jest więcej niż jedna opcja leczenia, należy wybrać najmniej kosztowną (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie i cenę za dawkę).
AGC/AGA 2021		<u>AGC:</u> Zalecany zarówno obok innych inhibitorów TNF-alfa (GOL/INF), jak i doustnych GKS, WED, TOF oraz budezonidu o przedłużonym uwalnianiu. <u>AGA:</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>Zalecany obok INF, WED, TOF lub UST zamiast braku leczenia. Sugeruje się stosowanie INF lub WED zamiast ADA u chorych biologicznie nieleczonych, chociaż ADA stanowi rozsądną alternatywę dla chorych dla których ważna jest wygoda samodzielnego podawania zastrzyków podskórnych.</p> <p>Brak zaleceń dotyczących utraty odpowiedzi na GOL lub ADA</p>
AGA 2020		<p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się rozpoczęcie leczenia ADA zamiast braku leczenia silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W aktywnej fazie choroby zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii w celu uzyskania remisji, jest bardziej zasadne od przyjmowania tiopuryny w monoterapii.</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym sugeruje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa wraz z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym preferuje się wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego z lub bez jednoczesnego leczenia immunomodulującego niż schemat stopniowej intensyfikacji po nieskutecznej terapii kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA) [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>W celu uzyskania remisji zaleca się stosowanie ADA [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów].</p> <p>W celu utrzymania remisji po rozpoczęciu leczenia inhibitorem TNF-alfa należy kontynuować leczenie ADA [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>
BSG 2019		<p>U chorych otrzymujących duże dawki mesalazyny, którzy otrzymali dwa cykle kortykosteroidów w czasie ostatniego roku i u których rozwinęła się steroidozależność lub oporność na steroidy zaleca się stosowanie inhibitora TNF-alfa w terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p>
NICE 2019a		<p>U dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym WZJG, z niepowodzeniem, nietolerancją lub przeciwwskazaniem do standardowego leczenia kortykosteroidami, merkaptopuryną lub AZA zaleca się stosowanie ADA.</p> <p>Kontynuacja leczenia powinna być uzależniona od potwierdzonej skuteczności opartej na corocznym monitorowaniu stanu chorego. Jeśli leczenie okaże się nieskuteczne (wymagana będzie interwencja chirurgiczna), należy przerwać terapię. W przypadku chorych w stabilnym stanie remisji klinicznej należy rozważyć zakończenie leczenia, które można wznowić w przypadku ponownego wystąpienia choroby.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
PTG 2023	Golimumab	U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. inhibitorów anty-TNF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych, z brakiem wystarczającej odpowiedzi lub brakiem tolerancji na konwencjonalną terapię zaleca się leczenie golimumabem w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. U chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną GOL zaleca się jego kontynuację w celu utrzymania stanu remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].
NHS 2022		GOL, obok INF i ADA jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie konwencjonalne (w tym leczenie immunosupresyjne i/lub kortykosteroidami) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Wybór leczenia powinien być dokonywany indywidualnie. Jeśli odpowiednia jest więcej niż jedna opcja leczenia, należy wybrać najmniej kosztowną (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie i cenę za dawkę).
AGC/AGA 2021		<u>AGC:</u> Zalecany zarówno obok innych inhibitorów TNF-alfa (ADA/INF), jak i doustnych GKS, WED, TOF oraz budezonidu o przedłużonym uwalnianiu. <u>AGA:</u> Brak zaleceń dotyczących utraty odpowiedzi na GOL lub ADA
AGA 2020		U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się leczenie GOL zamiast braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. W aktywnej fazie choroby zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii w celu uzyskania remisji, jest bardziej zasadne od przyjmowania tiopuryny w monoterapii. U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym sugeruje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa wraz z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym preferuje się wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego z lub bez jednoczesnego leczenia immunomodulującego niż schemat stopniowej intensyfikacji po nieskutecznej terapii kwasem 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
ACG 2019		W celu wywołania remisji zalecane jest leczenie GOL [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów]. W celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF zaleca się kontynuowanie leczenia GOL [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].
BSG 2019		U chorych otrzymujących duże dawki mesalazyny, którzy otrzymali dwa cykle kortykosteroidów w czasie ostatniego roku i u których rozwinęła się steroidozależność lub oporność na steroidy zaleca się stosowanie inhibitora TNF-alfa w terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].
NICE 2019a		W leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG, u których standardowa terapia (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) okazała się nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana GOL stanowi jedną z opcji terapeutycznych (pod warunkiem obniżenia ceny). Leczenie GOL należy kontynuować jedynie przy jego udokumentowanej skuteczności (decyzja na podstawie corocznej oceny zasadności leczenia). Terapię należy przerwać w przypadku konieczności leczenia chirurgicznego. Należy rozważyć przerwanie terapii GOL u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej oraz umożliwić wznowienie terapii podczas nawrotu choroby.
PTG 2023	Wedolizumab	U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. wedolizumabu [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych, z brakiem wystarczającej reakcji lub nietolerancją na konwencjonalną terapię zaleca się leczenie WED w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski]. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED zaleca się jego kontynuację w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. W celu wywołania i utrzymania remisji WED uznano za bardziej preferowany niż ADA [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski].
NHS 2022		WED jest dopuszczony do ograniczonego stosowania u chorych z umiarkowanym lub ciężkim, aktywnym WZJG, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi na leczenie lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub antagonistę TNF-α.
ACG/AGA 2021		<u>ACG:</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>Zaleca się stosowanie WED w celu indukcji remisji u chorych leczonych antagonistami TNF-α. Zalecenie dotyczy wszystkich terapii anty-TNF, ale zaleca pomiar poziomu leku reaktywnego, aby ocenić przyczynę utraty odpowiedzi i, jeśli poziom jest terapeutyczny, zmienić klasę.</p> <p><u>AGA:</u> Zaleca się stosowanie WED w skojarzeniu z tiopuryną lub MTX zamiast monoterapii biologicznej.</p> <p>Brak zaleceń za lub przeciw stosowaniu monoterapii biologicznej (antagoniści TNF-alfa lub WED) zamiast monoterapii tiopuryną, w celu utrzymania remisji. Ze względu na różny projekt badań podtrzymujących, brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy porównawczej skuteczności różnych leków.</p>
FNC 2021		<p>Zaleca się stosowanie WED w przypadku zaostrzenia WZJG u chorych przyjmujących 1,6-2,0 g 5-ASA i z całkowitą punkcją w skali Mayo ≤ 9 oraz po pierwotnym niepowodzeniu podskórnej lub dożylniej terapii anty-TNFα, po wtórnej utracie odpowiedzi na INF, po przerwaniu terapii anty-TNF z powodu zdarzenia niepożądanego, które nie jest objawem paradoksalnym oraz po przerwaniu terapii INF z powodu objawów paradoksalnych³².</p> <p>Monoterapia WED była ponadto zalecana w przypadku odpowiedniego poziomu minimalnego anty-TNF u chorych z WZJG.</p>
AGA 2020		<p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się leczenie WED zamiast braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się wczesne leczenie lekami biologicznymi z lub bez równoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to leczenie preferowane względem leczenia 5-ASA uwzględniającego stopniowe podnoszenie dawki po niepowodzeniu leczenia 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>U chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się stosowanie WED w skojarzeniu z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych z aktywną fazą choroby zaleca się monoterapię WED w celu wywołania remisji. Ta opcja leczenia jest preferowana w porównaniu z leczeniem tiopurynami w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>

³² Nie osiągnięto konsensusu u chorych z WZJG, po wtórnym niepowodzeniu podskórnej terapii anty-TNF α i po przerwaniu terapii anty-TNF α z powodu objawów paradoksalnych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>U dorosłych chorych na WZJG leczonych w trybie ambulatoryjnym, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi zaleca się stosowanie WED zamiast ADA w celu uzyskania remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<ul style="list-style-type: none"> • w celu uzyskania remisji rekomendowane jest stosowanie WED [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości] • u chorych, z brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa zaleca się terapię WED w celu wywołania remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. • w celu utrzymania remisji, należy kontynuować podawanie WED (po uprzednim jego stosowaniu) [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>Przy wystąpieniu ostrego zaostrzenia WZJG o nasileniu ciężkim u hospitalizowanych chorych, w stanie remisji po leczeniu cyklosporyną w celu utrzymania remisji zaleca się stosowanie WED [rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>Przy braku zauważalnych efektów zdrowotnych po terapii indukcyjnej u chorych, u których wystąpił pierwotny brak odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa zalecane jest rozważenie leczenia lekiem o odmiennym mechanizmie działania niż stosowanie leku z tej samej grupy.</p>
BSG 2019		<p>U chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny, szczególnie w przypadku chorych, którym podawano 2 cykle leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku oraz u chorych steroidozależnych lub opornych na sterydy zaleca się stosowanie WED w ramach terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>U chorych nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa zaleca się zastosowanie WED w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%].</p>
NICE 2019a		<p>U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niepowodzeniem, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na standardowe leczenie/inhibitory TNF-alfa zaleca się stosowanie WED.</p> <p>Leczenie WED należy kontynuować jedynie przy jego udokumentowanej skuteczności (decyzja na podstawie corocznej oceny zasadności leczenia). Terapię należy przerwać w przypadku konieczności leczenia chirurgicznego. Należy rozważyć przerwanie terapii WED u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej oraz umożliwić wznowienie terapii podczas nawrotu choroby.</p>
PTG 2023	Cyklosporyna	<p><u>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u></p> <p>U chorych, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniową dożylną terapię steroidami zaleca się stosowanie cyklosporyny jako alternatywy zamiast INF [jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
	Ustekinumab	U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie cyklosporyną zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą tiopuryn [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba].
AGA 2020		U dorosłych chorych leczonych szpitalnie z ostrym rzutem WZJG o ciężkim nasileniu, opornym na dożylnie kortykosteroidy podawane przez 3-5 dni zaleca się stosowanie cyklosporyny [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].
ACG 2019		U chorych z ostrym pogorszeniem rzutu WZJG o ciężkim przebiegu, u których nie powiodła się dożylna terapia kortykosteroidami w czasie 3-5 dni zaleca się leczenie ratunkowe cyklosporyną lub INF [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Stosowanie cyklosporyny lub INF powinno opierać się na wcześniejszych doświadczeniach związanych ze stosowaniem tego preparatu, uprzednim niepowodzeniu immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-alfa i stężeniu albuminy w surowicy krwi.
BSG 2019		U chorych z ASUC o ciężkim nasileniu, z brakiem odpowiedzi na terapię glikokortykosteroidami po 3 dniach ich stosowania (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz brakiem niepowodzenia terapii tiopurynami zaleca się leczenie ratunkowe w formie dożylnie podawanej cyklosporyny [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].
PTG 2023		U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. ustekinumabu [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na terapię konwencjonalną zaleca się stosowanie UST w celu uzyskania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. U chorych, którzy zareagowali na leczenie indukcyjne UST, zaleca się jego kontynuację w celu podtrzymania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].
NHS 2022	U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi na leczenie lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne, biologiczne lub u których występują przeciwwskazania do takich terapii	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
ACG/AGA 2021		<p><u>AGA:</u> Zaleca się stosowanie UST w celu indukcji remisji u chorych leczonych antagonistami TNF-α. Zalecenie wyłącznie w przypadku wcześniejszej ekspozycji i utraty odpowiedzi na leczenie lub braku odpowiedzi na leczenie INF.</p> <p>Zaleca się stosowanie UST w skojarzeniu z tiopuryną lub MTX zamiast monoterapii biologicznej.</p>
FNC 2021		UST nie jest wskazany do leczenia WZJG we Francji.
AGA 2020		<p>W czynnej fazie choroby w celu wywołania remisji, opcją leczenia jest UST w monoterapii, który jest preferowany bardziej od tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego otrzymujących leczenie w trybie ambulatoryjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się UST względem braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]; • wcześniej przyjmujących INF, z uwzględnieniem tych chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie, w celu wywołania remisji zalecane jest stosowanie UST (jest to opcja preferowana niż stosowanie WED lub ADA) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]; • zaleca się terapię skojarzoną UST z tiopurynami lub MTX (jest to opcja bardziej preferowana niż stosowanie monoterapii tiopuryny)[rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. <p>Wczesne rozpoczęcie terapii biologicznej z lub bez jednoczesnego stosowania terapii immunomodulującej jest sugerowane jako preferowane u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym w porównaniu do rozpoczęcia leczenia ze stopniową jego intensyfikacją po niepowodzeniu terapii kwasem 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>
PTG 2023	Ozanimod	U chorych z niewystarczającą odpowiedzią, brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na terapię konwencjonalną lub leki biologiczne zaleca się stosowanie ozanimodu [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].
PTG 2023	Inhibitory JAK	Miejsce nowych selektywnych inhibitorów kinazy janusowej, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia WZJG wydaje się być podobne do miejsca tofacytynibu [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
NHS 2022		Filgotynib jest preferencyjnym inhibitorem JAK1 i jest zatwierdzony do leczenia umiarkowanej lub ciężkiej WZJG u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub terapie biologiczne. FIL może być stosowany w tym samym miejscu na ścieżce leczenia, co terapie biologiczne, czyli w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu WZJG.
ACG/AGA 2021	Tiopuryny	<p><u>ACG:</u> Nie zaleca się stosowania tiopuryn w monoterapii indukcji remisji. Po indukcji remisji steroidami, leczenie podtrzymujące tiopurynami jest lepsze niż brak leczenia.</p> <p><u>AGA:</u> <u>Nie zaleca się stosowania tiopuryn w monoterapii utrzymaniu remisji</u></p>
PTG 2023		<p><u>ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u></p> <p>W przypadku braku odpowiedzi po 5 kolejnych dniach leczenia cyklosporyną lub INF zaleca się leczenie chirurgiczne. Zawsze należy rozważyć leczenie chirurgiczne u chorego z objawami toksycznego rozszerzenia okrężnicy, masywnym krwawieniem i/lub objawami wstrząsu [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba].</p>
ASCRS 2021	Leczenie chirurgiczne	<p>Należy zastosować podejście interdyscyplinarne m.in. wczesną konsultację chirurgiczną, w celu stworzenia planu optymalnego postępowania w terapii hospitalizowanych chorych, poddawanych eskalacji leczenia [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C].</p> <p>Chorych z opornym na leczenie WZJG o ciężkim przebiegu, piorunującym zapaleniem jelita grubego, toksycznym rozdęciem okrężnicy lub jej perforacją powinni być leczeni za pomocą całkowitej kolektomii brzusznej zakończonej ileostomią [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C].</p> <p>U chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciałami monoklonalnymi należy rozważyć stopniowe podejście do zespolenia krętniczno-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C].</p> <p>Chorych z całkowicie usuniętą endoskopowo, widoczną dysplazją polipowatą lub niepolipowatą, należy poddać monitorowaniu endoskopowemu. Chorych z dysplazją niepodatną na resekcję endoskopową niewidoczną dysplazją w płaskiej błonie śluzowej otaczającej widoczną zmianę dysplastyczną lub z gruczolakorakiem jelita grubego należy poddać całkowitej proktokolektomii z lub bez zespolenia krętniczno-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>U chorych z potwierdzoną niewidoczną dysplazją wieloogniskową stopnia niskiego lub jakąkolwiek inną niewidoczną dysplazją stopnia wysokiego, należy rozważyć całkowitą proktokolektomię [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B].</p> <p>Opcjami leczenia możliwymi u chorych poddawanych planowanemu leczeniu chirurgicznemu są całkowita proktokolektomia z zespoleniem krętniczno-odbytniczym, ileostomia końcowa lub ileostomia z kontrolą wypróżnień [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. U wybranych chorych można rozważyć całkowitą kolektomię brzuszną z zespoleniem krętniczno-odbytniczym ze względny oszczędzeniem odbytnicy [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].</p> <p>Ileostomię pętlową z odwróceniem kierunku można rozważyć jako terapię „ratunkową” przy pogorszeniu objawów, ostrym WZJG lub WZJG o ciężkim nasileniu, w celu uniknięcia potrzeby nagłej i całkowitej kolektomii brzusznej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].</p> <p>Resekcja wyrostka robaczkowego może zminimalizować potrzebę przeprowadzenia proktokolektomii powiązanej z chorobą oporną na leczenie [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].</p> <p>Wskazaniami do leczenia chirurgicznego u chorych z ostrym WZJG są: ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie.</p>
ACG 2019		<p>Wskazaniami do leczenia chirurgicznego u chorych z ostrym WZJG są: ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie.</p>
BSG 2019		<p><u>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u></p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie ratunkowe INF lub cyklosporyną po 1 tyg. przyjmowania leku, pogarszający się stan lub występowanie powikłań (w tym toksyczny megakolon, krwotok o ciężkim nasileniu lub perforacja) wymagają wykonania subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%].</p> <p>U chorych z czynnymi objawami pomimo zastosowania optymalnej terapii zaleca się chirurgiczne usunięcie okrężnicy oraz odbytnicy. Rekonstrukcja woreczka ileoanalnego lub końcowa ileostomia mogące zapewnić dobrą jakość życia pozostają do decyzji chorego [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 94,4%].</p> <p>Operację odcinka jelita krętego należy wykonywać w specjalistycznych ośrodkach wykonujących zabiegi na dużą skalę [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. zgodność 97,4%]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
NICE 2019a		Istnieje zwiększone prawdopodobieństwo potrzeby wykonania operacji w przypadku występowania: gorączki, częstości oddawania stolca >8 dni, częstoskurczu, widocznego rozszerzenia okrężnicy na zdjęciu RTG, niskiego poziomu albuminy oraz hemoglobiny, wysokiego stężenia płytek krwi, poziomu białka C-reaktywnego >45 mg/l (prawidłowe wartości u kobiet w ciąży mogą być inne)

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Siła dowodów i poziom rekomendacji:

PTG 2023

Jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).

Wysoka – dowody pochodzące z 1 lub więcej wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT), które dostarczają spójnych i bezpośrednio możliwych do zastosowania wniosków. Oznacza to, że jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły oszacowanie efektu.

Umiarkowana – dowody pochodzące z RCT z istotnymi ograniczeniami, np. stronniczość badania, duża utrata chorych z okresu obserwacji, niewyjaśniona heterogeniczność, pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nie identycznych) badanych populacji oraz badania z bardzo małą liczbą chorych lub zaobserwowanych zdarzeń (punkty końcowe). Ponadto, dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań nierandomizowanych, dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych, a także z wielu interwencyjnych lub nieinterwencyjnych serii przypadków. Oznacza to, że dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na oszacowanie efektu i mogą zmienić oszacowanie

Niska – dowody pochodzące z badań obserwacyjnych, zwykle niskiej jakości ze względu na ryzyko błędów. Oznacza to, że dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na oszacowanie efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie.

Bardzo niska – Dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub niedostępne, dlatego nie można ustalić stosunku korzyści do ryzyka. Oznacza to, że jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne lub wręcz niedostępne lub nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków

Silne – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie. Zazwyczaj silna rekomendacja zawiera zwrot „zaleca się”.

Słabe – korzyści są ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniami. Zazwyczaj słaba rekomendacja zawiera zwrot „sugeruje się”.

ECCO 2022

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Jakość danych naukowych została wyrażona za pomocą następujących 4 kategorii: wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska. Jakość dowodów oceniano oddzielnie dla każdego zagadnienia, a następnie określono ogólną jakość dowodów w poszczególnych zaleceniach. Jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowanego efektu jest wystarczające, aby poprzeć konkretne zalecenie. Siła każdego zalecenia została oceniona jako „silna” (co oznacza, że pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi skutkami lub odwrotnie) lub jako „słaba” (co oznacza, że równowaga między stosunkiem ryzyka do

korzyści jest mniej pewna), biorąc również pod uwagę jakość dowodów, ocenę i preferencje chorych, równowagę między efektami pożądanymi i niepożądanymi oraz opłacalność.

ASCRS 2021

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

System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych

1A – Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie). Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalne dowody z badań obserwacyjnych. Silne zalecenie, może dotyczyć większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń

1B – Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie). Badania RCT z ważnymi ograniczeniami (niepójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych. Silne zalecenie, może dotyczyć większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń

1C – Silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie). Badania obserwacyjne lub serie przypadków. Silne zalecenie, ale może ulec zmianie, gdy dostępne będą dowody wyższej jakości

2A – Słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości. Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami. Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalne dowody z badań obserwacyjnych. Słabe zalecenie, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub preferencji chorych lub społeczeństwa

2B – Słabe zalecenie, dowody umiarkowanej jakości. Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami. Badania RCT z ważnymi ograniczeniami (niepójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych. Słabe zalecenie, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub preferencji chorych lub społeczeństwa

2C – Słabe zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność oszacowania korzyści, ryzyka i obciążenia; korzyści, ryzyko i obciążenia mogą być ściśle zrównoważone. Badania obserwacyjne lub serie przypadków. Bardzo słabe rekomendacje; inne alternatywy mogą być równie rozsądne

AGA 2020

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Zgodność określono podczas spotkania autorów wytycznych oraz autorów recenzji.

Wysoka – pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowaniom.

Umiarkowana – umiarkowane przekonanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowaniom, ale istnieje możliwość, że będzie on znacząco różny.

Niska – ograniczone przekonanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od oszacowań.

Bardzo niska – bardzo ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt najprawdopodobniej znacząco różni się od oszacowanego efektu.

Brak dowodów – dostępne dowody są niewystarczające do wyznaczenia prawdziwego efektu.

Silne – „AGA zaleca...” Większość osób w tej sytuacji zgodziłaby się z zaleceniami, niewielka część osób nie. Większość osób powinna być leczona wg zaleceń. Formalne pomoce w podejmowaniu decyzji najprawdopodobniej nie będą potrzebne w podjęciu decyzji zgodnej z wartościami i preferencjami pacjentów.

Warunkowe – „AGA sugeruje...” - Większość osób w tej sytuacji zgodziłaby się z zaleceniami, ale wiele osób nie. Różny wybór zastosowanego zalecenia będzie odpowiedni dla różnych pacjentów. Pomoce w podejmowaniu decyzji co do zalecenia mogą być pomocne w indywidualnym doborze zalecenia zgodnego z wartościami i preferencjami pacjentów. Klinicyści powinni spodziewać się przeznaczenia większej ilości czasu na podjęcie decyzji.

Brak – „AGA nie zaleca...” - Wiarygodność oszacowania jest tak niska, że obecnie jakikolwiek szacowany efekt jest spekulacją.

BSG 2019

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Zgodność określono na podstawie dwóch niezależnych ocen członków GDG, którzy byli zaślepieni na wzajemne oceny.

ACG 2019

silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i/lub brak działania;

rekomendacja warunkowa – niepewność dotycząca stosunku korzyści do potencjalnego ryzyka;

dowody wysokiej jakości – na podstawie badań randomizowanych, przekonanie autorów o słuszności oceny efektu;

dowody umiarkowanej jakości – na podstawie badań randomizowanych, umiarkowane zaufanie do oceny efektu, dalsze badania prawdopodobnie miałyby wpływ na pewność tej oceny;

dowody niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowania oceny i prawdopodobnie zmienią ten szacunek;

dowody bardzo niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, bardzo małe zaufanie do oceny efektu i faktyczny efekt może być zasadniczo różny obecnego;

NICE 2019

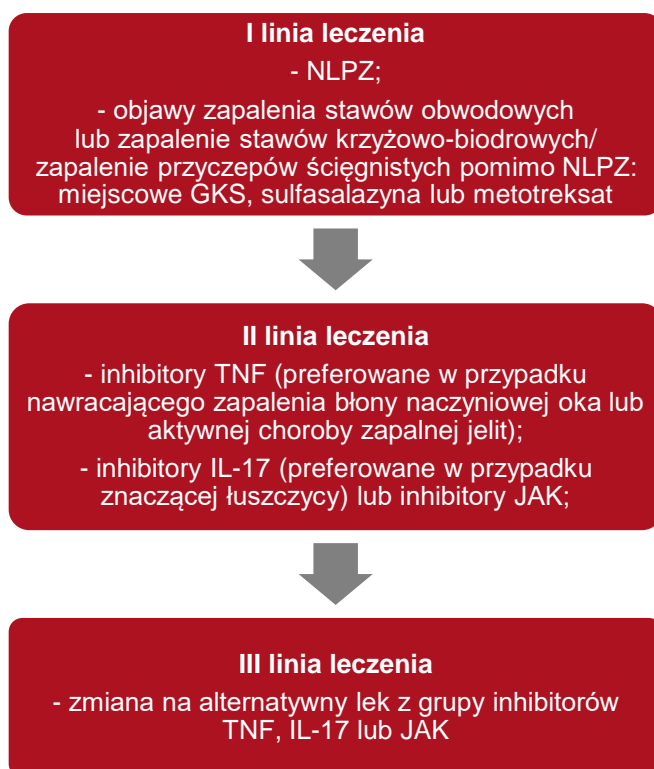
Jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).

8.2.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Na rysunku poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej.

Rysunek 2.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji ASAS-EULAR 2022

Tabela 15.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
OSIOWA SPONDYLOARTROPATIA		
ANZMUSC/ ARA 2024	NLPZ i leki p/bólowe	Nie należy rutynowo stosować opioidów w leczeniu bólu w osiowej spondyloartropatii [rekomendacja warunkowa]
PANLAR 2023		W przypadku aktywnej osiowej choroby SpA zalecane jest stosowanie leczenia NLPZ jako terapii pierwszego rzutu [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,9 (0,3)*]
		Wytyczne nie zalecają żadnego konkretnego NLPZ jako preferowanej opcji [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,1 (1,9)*]
		W przypadku aktywnej osiowej choroby SpA warunkowo zaleca się ciągłe leczenie NLPZ zamiast leczenia na żądanie [siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,7 (0,6)*]
		U chorych ze stabilną chorobą zdecydowanie zaleca się leczenie na żądanie zamiast leczenia ciągłego [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,2 (1,3)*]
		U chorych, u których osiągnięto stabilny lub nieaktywny stan aktywności choroby po leczeniu za pomocą bLMPCh i NLPZ i/lub ksLMPCh, zdecydowanie zaleca się odstawienie NLPZ i/lub ksLMPCh [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8 (1)*]
		U chorych z osiową postacią SpA i aktywnym IBD zdecydowanie zaleca się unikania stosowania NLPZ [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8 (1,6*)]
ASAS-EULAR 2022		Chorzy u których występują objawy bólowe i sztywność powinni stosować NLPZ jako terapię pierwszego rzutu w maksymalnej zalecanej dawce biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści leczenia. W przypadku chorych, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągłe ich stosowanie w celu opanowania objawów choroby [1a/A]
		Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki podobne do opioidów, można rozważyć w przypadku bólu resztkowego, niepowodzenia, przeciwwskazania i/lub nieodpowiedniej tolerancji wcześniejszych metod leczenia [5/D]
SFR 2022		NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej dawce wskazane są jako leczenie pierwszego rzutu. Skuteczna terapia NLPZ może być kontynuowana w dawce i czasie trwania wymaganym do kontrolowania objawów, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka [A]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Leki przeciwbólowe można stosować w przypadku bólu resztkowego, w połączeniu z innymi metodami leczenia [B]
NICE 2021		<p>Należy zaoferować leki z grupy NLPZ w najniższej skutecznej dawce u chorych u których występuje ból związany z osiową spondyloartropatią i należy zastanowić się nad odpowiednią oceną kliniczną, trwającym monitorowaniem czynników ryzyka i zastosowaniem leków gastroprotekcyjnych.</p> <p>Jeśli NPLZ-y są stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie i nie powodują odpowiedniego łagodzenia bólu należy zmienić lek na inny NLPZ [b/d]</p>
PTR 2021		Leczenie NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce stanowi terapię I rzutu w leczeniu ZZSK.
SIR 2021		<p>Leczenie NLPZ stanowi terapię I wyboru w najniższej skutecznej dawce. Jeśli stosowanie NLPZ w najwyższej tolerowanej dawce przez 2 tygodnie nie przynosi ustąpienia objawów bólowych, rozważyć powinno się zmianę na inny lek z tej grupy. W przypadku odpowiedzi na leczenie, zaleca się stosowanie NLPZ w sposób ciągły, a nie na żądanie [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji A].</p> <p>U chorych z ZZSK oraz nieaktywnym IBD nie zaleca się podawania NLPZ z powodu minimalizacji ryzyka pogorszenia objawów IBD [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].</p>
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<p>W przypadku aktywnego ZZSK zalecane jest stosowanie leczenia NLPZ [Niski]</p> <p>W przypadku aktywnego ZZSK warunkowo zalecane jest ciągłe leczenie NLPZ zamiast leczenia NLPZ na żądanie [Niski do umiarkowanego]</p> <p>W przypadku aktywnego ZZSK nie są zalecane żadne konkretne leki z grupy NLPZ [Niski do umiarkowanego]</p> <p>W przypadku stabilnego ZZSK warunkowo zalecane jest leczenie NLPZ na żądanie zamiast ciągłego leczenia NLPZ [Niski do umiarkowanego]</p> <p>U dorosłych z nieswoistym zapaleniem jelit nie zaleca się stosowania żadnego konkretnego NLPZ jako preferowanego leku zmniejszającego ryzyko nasilenia objawów nieswoistego zapalenia jelit [Bardzo niski]</p>
PANLAR 2023	Kortykosteroidy	<p>U chorych z osiową postacią SpA zdecydowanie nie zaleca się długotrwałego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów [siła rekomendacji: zdecydowany sprzeciw; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,2 (1,8)*]</p> <p>U chorych z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ zaleca się warunkowo miejscowe podawanie glikokortykoidów [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 5,8 (2,5)*]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		U chorych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub aktywnym zapaleniem jednego lub kilku stawów pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się miejscowe podawanie glikokortykoidów [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 7,7 (1,4)]*
ASAS-EULAR 2022		Można rozważyć miejscowe zastosowanie wstrzyknięć glikokortykosteroidów w miejsce zapalenia mięśniowo-szkieletowego [2/B]
		Chorzy z chorobą osiową SpA nie powinni być długotrwale leczeni ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami [5/D]
SFR 2022		U większości chorych ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami nie jest uzasadniona. Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów, zwłaszcza w przypadku leczenia izolowanych miejsc [C]
PTR 2021		W przypadku chorych z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w uzasadnionych przypadkach zaleca się leczenie miejscowe glikokortykosteroidami.
SIR 2021		Nie zaleca się podawania GKS u chorych z osiową SpA [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]. W przypadku aktywnego ZZSK u dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].
		W przypadku chorych ze stabilnym ZZSK i zajęciem stawów obwodowych, dodatkowo do leczenia NLPZ należy stosować miejscowe podawanie glikokortykosteroidów [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].
		W przypadku chorych ze stabilnym ZZSK i z zapaleniem przyczepów ścięgniastych dodatkowo do leczenia NLPZ należy stosować miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Należy unikać iniekcji w okolicach ścięgna Achillesa, rzepki i czworogłowego [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].
ACR/SAA/SPARTAN 2019		W przypadku aktywnego ZZSK nie zaleca się leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami [Bardzo niski]
		W przypadku aktywnego ZZSK u dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo pozajelitowo [Bardzo niski]
		U osób dorosłych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów podawanych miejscowo pozajelitowo. Należy unikać iniekcji w okolicy ścięgien Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego [Bardzo niski]
		U dorosłych ze stabilną chorobą osiową i czynnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów podawanych miejscowo pozajelitowo [Bardzo niski]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		U dorosłych z nawracającym zapaleniem tęczówki warunkowo zaleca się stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, do szybkiego stosowania w domu w przypadku wystąpienia objawów ocznych w celu zmniejszenia nasilenia lub czasu trwania epizodów zapalenia tęczówki [Bardzo niski]
PANLAR 2023	ksLMPCh	U chorych z osiową postacią SpA z czysto osiowym zajęciem stawów, które jest aktywne pomimo leczenia NLPZ, nie zaleca się stosowania sulfasalazyny, metotreksatu ani leflunomidu. Sulfasalazyna może być opcją leczenia u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,7 (0,5)*]
		U chorych, u których osiągnięto stabilny lub nieaktywny stan aktywności choroby po leczeniu za pomocą bLMPCh i NLPZ i/lub ksLMPCh, zdecydowanie zaleca się odstawienie NLPZ i/lub ksLMPCh [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8 (1)*]
		U chorych z osiową postacią SpA z remisją zdecydowanie odradza się stosowanie terapii skojarzonej bLMPCh i ksLMPCh [siła rekomendacji: zdecydowany sprzeciw; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,2 (1,1)*]
ASAS-EULAR 2022		Chorzy z głównie osiową postacią SpA zwykle nie powinni być leczeni ksLMPCh [1a/A (sulfasalazyna, metotreksat) 1b/A (leflunomid), 4/A (inne ksLMPCh)]
		Sulfasalazynę można rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych [1a/A]
SFR 2022		W przypadku przewagi objawów osiowych i braku odpowiedzi na leczenie objawowe leki takie jak metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna nie są wskazane w terapii ZZSK [A]
PTR 2021		W przypadku chorych z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat.
SIR 2021	Chorzy z postacią ZZSK z czysto osiowym zapaleniem stawów nie zaleca się leczenia ksLMPCh [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B].	
	Podanie sulfasalazyny lub metotreksatu należy rozważyć u chorych ze stabilnym ZZSK oraz z wyraźnym obwodowym zapaleniem stawów, pomimo leczenia NLPZ oraz miejscowym podawaniem glikokortykosteroidów [Poziom dowodów 1 (SSZ)/2 (MTX), Siła rekomendacji A (SSZ)/B (MTX)].	
ACR/SAA/SPARTAN 2019	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo wskazane jest leczenie sulfasalazyną lub metotreksatem. Sulfasalazynę lub metotreksat należy rozważyć tylko u chorych z widocznym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy inhibitory TNF nie są dostępne [Bardzo niski do umiarkowanego]	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia pierwszym zastosowanym TNF warunkowo nie zaleca się dodawania sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych leczonych TNF warunkowo nie zaleca się jednoczesnego leczenia małymi dawkami metotreksatu [Niski]</p>
ANZMUSC/ARA 2024		<p>U osób z osiową spondyloartropatią, u których utrzymywała się niska aktywność choroby lub remisja od co najmniej 6 miesięcy, należy rozważyć zmniejszenie dawki bLMPCh. Należy kontynuować leczenie mniejszą dawką przez cały okres leczenia, gdy cel zostaje utrzymany. Nie zaleca się nagłego odstawiania bLMPCh [rekomendacja warunkowa]</p>
PANLAR 2023	Leczenie biologiczne ogółem	<p>U chorych z aktywną, osiową postacią SpA i wskazaniem do stosowania bLMPCh, leki biopodobne są również zdecydowanie zalecane jako opcja terapeutyczna [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,6 (0,7)*]</p> <p>U chorych z osiową postacią SpA z utrzymującą się remisją przez co najmniej 12 miesięcy leczonych za pomocą bLMPCh, warunkowo zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami stosowanego bLMPCh [siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8 (1)*]</p> <p>Wytyczne zdecydowanie zalecają unikania nagłego przerywania leczenia za pomocą bLMPCh [siła rekomendacji: zdecydowany sprzeciw; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,4 (1)*]</p> <p>U chorych z aktywną osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, zdecydowanie zaleca się leczenie bLMPCh (inhibitor TNF lub inhibitor IL-17) [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,4 (0,9)*]</p> <p>U chorych z aktywną, osiową postacią SpA i pierwotnym niepowodzeniem leczenia pierwszym bLMPCh (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą bLMPCh o innym mechanizmie działania (odpowiednio inhibitorem IL-17 lub inhibitorem TNF) lub inhibitorem JAK [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,5 (0,8)*]</p> <p>U chorych z aktywną, osiową postacią SpA i wtórnym niepowodzeniem leczenia pierwszego bLMPCh (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) lub inhibitorem JAK, zdecydowanie zaleca się cykliczne stosowanie lub przełączanie między terapiami o dowolnym z trzech mechanizmów działania (hamowanie TNF, hamowanie IL-17 lub hamowanie JAK) [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,4 (0,7)*]</p>
SIR 2021		<p>U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo stosowania NLPZ, należy rozważyć bLMPCh [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji A].</p> <p>Wybór rodzaju bLMPCh jako terapię pierwszej linii jest dowolny (inhibitory TNF lub IL-17). Wybór powinien być zależny od dodatkowych warunków, takich jak występowanie objawów stawowych [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>U chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie I linii bLMPCh, preferowaną opcją II linii jest wybór bLMPCh innej klasy (inhibitor TNF lub IL-17) niż podanie leku o tym samym mechanizmie [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].</p> <p>U chorych z wtórnym brakiem odpowiedzi na leczenie I linii bLMPCh, można rozważyć podanie w II linii innego leku bLMPCh o tym samym mechanizmie działania [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].</p> <p>U chorych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym w skojarzeniu z NLPZ, preferowaną opcją jest zmiana na monoterapię bLMPCh. Preferowanym wyborem jest podawanie NLPZ na żądanie [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B].</p> <p>Nie zaleca się przerywania leczenia bLMPCh, natomiast rozważyć można stopniowe zmniejszanie dawki tego leku [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B].</p>
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<p>U osób dorosłych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym warunkowo nie zaleca się odstawiania leku biologicznego [Bardzo niski do niskiego]</p> <p>U dorosłych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym warunkowo nie zaleca się stopniowego zmniejszania dawki leku biologicznego jako standardowego postępowania [Bardzo niski do niskiego]</p>
PANLAR 2023	Inhibitory TNF	<p>U chorych z aktywną, osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,5 (0,8)*]</p> <p>U chorych z osiową postacią SpA i IBD zdecydowanie zaleca się terapię inhibitorami TNF z przeciwciałami monoklonalnymi zamiast leczenia innymi bLMPCh lub inhibitorami JAK [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,7 (0,8)*]</p> <p>U chorych z osiową postacią SpA i nawracającym i/lub opornym na leczenie zapaleniem błony naczyniowej oka (ang. <i>uveitis</i>), leczenie inhibitorami TNF z przeciwciałami monoklonalnymi jest warunkowo zalecane zamiast innych leczenia za pomocą innych bLMPCh [siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,6 (1)*]</p>
ASAS-EULAR 2022		<p>U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od inhibitorów TNF lub IL-[17A.1a/A]</p> <p>W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii celowanej, należy zastosować inny inhibitor TNF [2b/B (TNF po TNF); 1b/A (IL-17 po TNF); 5/D (pozostałe zmiany)]</p> <p>W przypadku trwałej remisji choroby, można rozważyć zmniejszenie dawki inhibitora TNF [1a/B]</p> <p>W przypadku nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka lub czynnego IBD (nieswoiste zapalenie jelit) w wywiadzie należy preferować przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF (w tym pegylowany fragment Fab') [2b/B]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
SFR 2022		<p>W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapie celowane (inhibitory TNF).</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitorów TNF [A]</p> <p>U chorych z nieswoistym zapaleniem jelit lub opornym na leczenie lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka preferowanym sposobem leczenia jest podanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko TNF (w tym pegylowany fragment Fab') [B]</p> <p>Jeśli w badaniach laboratoryjnych lub MRI nie stwierdza się uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowo-biodrowych i nie stwierdza się stanu zapalnego, terapie celowane nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych [A]</p>
NICE 2021		<p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab są zalecane, zgodnie z rejestracją, w leczeniu aktywnej postaci ZZSK o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych u których wykazano niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję NLPZ. Infliksymab jest zalecany jedynie, gdy leczenie zaczyna się od najtańszego produktu leczniczego. Osoby obecnie otrzymujące infliksymab powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia tym samym produktem infliksymabu do czasu, gdy oni i ich lekarz uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <p>Wyboru leczenia należy dokonać po omówieniu między lekarzem a chorym zalet i wad dostępnych metod leczenia. Może to obejmować rozważenie stanów towarzyszących, takich jak objawy pozastawowe. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać najtańsze (biorąc pod uwagę koszty administracyjne i schematy dostępu chorego).</p> <p>Odpowiedź na leczenie należy ocenić 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko jeśli występują jasne dowody skuteczności, definiowane jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o 2 pkt bądź więcej jednostek i redukcja bólu kręgosłupa na skali wizualnej o 2 cm lub więcej.</p> <p>Leczenie innym inhibitorem TNF-alfa jest zalecane dla osób, które nie tolerują lub których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa lub których choroba przestała odpowiadać po początkowej odpowiedzi. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg skali wizualnej, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.</p>
PTR 2021		<p>Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF-alfa, tj. adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol i golimumabu. Kwalifikacją do terapii infliksymabem wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym.</p> <p>Leczenie biologiczne powinno być rozważone u chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Aktualna praktyka zaleca rozpoczynanie leczenia od inhibitorów TNF, wynika to z długiej obecności leków z grupy</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>inhibitorów TNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże nie ogranicza to możliwości zastosowania leku z grupy inhibitorów IL17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.</p> <p>U chorych z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku [A/1a]</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie drugiego inhibitora TNF [B/2]</p>
SIR 2021		<p>U chorych z ZZSK oraz ostrym zapaleniem błony naczyniowej oka zaleca się wybór inhibitorów TNF jako preferowaną opcję leczenia [Poziom dowodów 3, Siła rekomendacji C].</p> <p>U chorych z ZZSK i czynnym IBD warunkowo zaleca się wybór inhibitorów TNF jako preferowaną opcję leczenia [Poziom dowodów 3, Siła rekomendacji C].</p>
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<p>U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie inhibitorami TNF zamiast leczenia tofacytynibem [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ zalecane jest leczenie inhibitorami TNF [Wysoki]</p> <p>Nie zaleca się żadnego konkretnego inhibitora TNF jako preferowanego wyboru leczenia ZZSK [Umiarkowany]</p> <p>U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie TNF zamiast sekukinumabu lub iksekizumabu [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo niepowodzenia pierwszego leczenia inhibitora TNF, warunkowo wskazana jest zmiana leczenia na inny inhibitora TNF [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia pierwszym zastosowanym TNF, stanowczo nie zaleca się zamiany leczenia na lek biopodobny [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych otrzymujących leczenie TNF i ksLMPCh warunkowo zaleca się kontynuację leczenia samym TNF [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych ze stabilnym ZZSK otrzymujących leczenie TNF i konwencjonalne syntetyczne leczenie przeciwreumatyczne warunkowo zaleca się kontynuację leczenia samym TNF [Bardzo niski]</p> <p>U osób dorosłych otrzymujących leczenie oryginalnym inhibitorem TNF zaleca się kontynuację leczenia oryginalnym inhibitorem TNF zamiast zmiany terapii na lek biopodobny [Bardzo niski]</p> <p>U dorosłych z nawracającym zapaleniem tęczówki warunkowo zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi TNF zamiast leczenia innymi lekami biologicznymi [Niski]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		U dorosłych z chorobą zapalną jelit warunkowo zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi TNF zamiast leczenia innymi lekami biologicznymi [Bardzo niski]
PANLAR 2023	Inhibitory IL-17	U chorych z aktywną, osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL-17 [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,4 (0,9)*]
		U chorych z osiową postacią SpA i aktywnym IBD zdecydowanie zaleca się unikania stosowania inhibitorów IL-17 [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8 (1,6)*]
ASAS-EULAR 2022		U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów IL-17A. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od zastosowania inhibitorów TNF lub IL-17A [1a/A]
		W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii celowanej, należy zastosować inny inhibitor TNF, IL-17A lub JAK [IL-17 po TNF: 1b/A; pozostałe zmiany: 5/D]
		W przypadku trwałej remisji choroby, można rozważyć zmniejszenie dawki inhibitora IL-17 [5/D]
		U chorych ze znaczną łuszczycą preferowane może być leczenie inhibitorami IL-17 [1a/B]
SFR 2022		W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapie celowane (IL-17) [A]
		W przypadku łuszczycy powodującej niepełnosprawność chorego preferowanym sposobem leczenia jest terapia inhibitorem IL-17 [B]
NICE 2021		Jeśli w badaniach laboratoryjnych lub MRI nie stwierdza się uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowo-biodrowych i stanu zapalnego, terapie celowane nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych [A]
		Sekukinumab, zgodnie z rejestracją, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ZZSK u chorych dorosłych z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie konwencjonalne (NLPZ lub anty-TNF). Lek jest zalecany tylko jeśli podmiot odpowiedzialny zapewniła zniżkę uzgodnioną w programie dostępu dla chorego. Należy ocenić odpowiedź na SEK po 16 tygodniach leczenia i kontynuować je tylko w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi definiowanych jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki i redukcja bólu kręgosłupa na skali wizualnej o co najmniej 2 cm. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg skali wizualnej, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PTR 2021		<p>Niepowodzenie terapii konwencjonalnej jest wskazaniem do zastosowania leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (rekomendacje z 2016 roku wskazują na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia SEK).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie iIL-17.</p> <p>Istnieje możliwość zastosowania leku z grupy iIL-17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.</p> <p>Inhibitory IL-17 takie jak sekukinumab oraz iksekizumab stanowią zalecaną opcję terapeutyczną ZZSK z dowodami klinicznymi potwierdzającymi ich skuteczność i bezpieczeństwo.</p> <p>U chorych z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku [A/1b]</p>
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<p>U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ zalecane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem [Wysoki]</p> <p>U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie TNF zamiast sekukinumabu lub iksekizumabu [Bardzo niski]</p> <p>U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia tofacytynibem [Bardzo niski]</p> <p>U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ, u których występują przeciwwskazania do TNF, warunkowo wskazane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem [Niski]</p> <p>U dorosłych z aktywnym ZZSK po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF warunkowo wskazane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia innym lekiem z grupy inhibitorów TNF [Bardzo niski]</p>
PANLAR 2023	Inhibitory JAK	<p>W przypadku przeciwwskazań do stosowania bLMPCh lub braku ich dostępności zdecydowanie zaleca się leczenie inhibitorami JAK [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,3 (0,7)*]</p> <p>U chorych z osiową postacią SpA i WZJG z przeciwwskazaniami lub brakiem dostępu do terapii inhibitorami TNF z grupy przeciwciał monoklonalnych, warunkowo zaleca się inhibitory JAK [siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,1 (1,5)*]</p>
ASAS-EULAR 2022		<p>U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów JAK. [1a/A]</p> <p>W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii celowanej, należy zastosować inny inhibitor JAK [5/D]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Przed przepisaniem inhibitorów JAK należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek >65 lat, palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości), czynniki ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, inne czynniki ryzyka i nowotworów [1a/A]
SFR 2022		W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapie celowane (inhibitory JAK) [A]
		Jeśli w badaniach laboratoryjnych lub MRI nie stwierdza się uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowo-biodrowych i nie stwierdza się stanu zapalnego, terapie celowane nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych [A]
ACR/SAA/SPARTAN 2019		U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo wskazane jest leczenie tofacytynibem [Bardzo niski do umiarkowanego]

*średnia (SD)

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Siła dowodów i poziom rekomendacji:

ANZMUSC/ARA 2024

Klasyfikacja jakości dowodów i siły rekomendacji opiera się na ocenie wg GRADE

Siła rekomendacji

Zalecenie (zielony):

Silne zalecenie, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż zagrożenia. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy chorzy będą chcieli zastosować zalecaną interwencję

Zalecenie przeciwko (czerwone):

Silne zalecenie przeciwko interwencji, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólnie wady interwencji są wyraźnie większe niż korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy dowody wskazują, że interwencja nie jest bezpieczna.

Warunkowe zalecenie (żółty):

Zalecenie warunkowe wydaje się, gdy uzna się, że korzyści z interwencji są większe niż zagrożenia, lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć znacznych korzyści z interwencji, oceniając, że niekorzystne skutki są nieliczne, lub nieobecne. Zalecenie to stosuje się także w przypadku, gdy preferencje chorych różnią się.

Warunkowe zalecenie przeciwko (pomarańczowe):

Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji, jeśli uzna się, że istnieją zagrożenia większe niż korzyści, ale nie jest to poparte mocnymi dowodami. To zalecenie jest również stosowane tam, gdzie istnieje mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe skutki, ale w przypadku których trudno jest określić równowagę między nimi. Podobnie jest stosowane, gdy preferencje chorego różnią się.

Konsensus (niebieskawo-fioletowe):

Można wydać zalecenie jako konsensus za lub przeciw interwencji. Tego typu rekomendacje stosuje się, gdy nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie oparte na dowodach, ale panel ekspertów nadal uważa, że wydanie zalecenia jest ważne.

Jakość dowodów:

- wysoka: pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oczekiwanemu.
- umiarkowana: umiarkowana pewność szacunkowego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do tego, ale istnieje taka możliwość że różni się znacząco.
- niska: ograniczona pewność co do szacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu szacowanego.
- bardzo niska: mała pewność co do szacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie się od tego różni.

PANLAR 2023

Jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE-ADOLOPMENT i zgodnie z listą kontrolną raportowania AGREE w celu zapewnienia kompletności i przejrzystości raportowania w wytycznych praktycznych

ASAS-EULAR 2022

Poziom dowodów

- 1a – przegląd systematyczny RCT³³ (jednorodnych);
- 1b – pojedyncze RCT;
- 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych (jednorodnych);
- 2b – pojedyncze badania kohortowe (w tym RCT niskiej jakości);
- 2c – badania efektów (*outcomes*), badania ekologiczne;
- 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (jednorodnych);
- 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne;
- 4 – serie przypadków, niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;
- 5 – opinia eksperta bez krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub dotychczasowej praktyce

Siła rekomendacji

- A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;
- B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;
- C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3;
- D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

SFR 2022

- A – zalecenia oparte na dowodach poziomu 1 (metaanaliza RCT; ≥ 1 RCT);
- B – zalecenia oparte na dowodach poziomu 2 (≥ 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie *quasi*-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1;
- C – zalecenia oparte na dowodach poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacja dowodów z poziomów 1 lub 2;
- D – zalecenia oparte na dowodach poziomu 4 (opinia ekspertów) lub ekstrapolacja dowodów z poziomów 1, 2 lub 3;

PTR 2021³⁴

Poziom dowodów

- 1a – metaanalizy badań z randomizacją (RCT);
- 1b – co najmniej jedno badanie RCT;
- 2a – co najmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji;
- 2b – co najmniej jeden rodzaj badań *quasi*-eksperymentalnych;
- 3 – badania opisowe, takie jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne;
- 4 – raporty lub opinie komisji ekspertów i/lub doświadczenie kliniczne uznanych autorytetów;

Siła rekomendacji

- A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;
- B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;

³³ randomizowane badanie kliniczne

³⁴ Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji na podstawie wytycznych *ASAS-EULAR 2017*

C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3;
D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

SIR 2021

Poziom dowodów

1a – metaanalizy badań z randomizacją lub co najmniej 1 badanie RCT;
2a – co najmniej 1 badanie kontrolowane bez randomizacji lub co najmniej 1 badanie kohortowe;
3 – co najmniej 1 badanie kliniczno-kontrolne;
4 – studium przypadku lub badania kliniczno-kontrolne o niskiej jakości;
4 – raporty lub opinie komisji ekspertów i/lub doświadczenie kliniczne uznanych autorytetów;

Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;
B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;
C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3;
D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

ACR/SAA/SPARTAN 2019

wysoka – wysokiej jakości dowody w badaniach, które zapewniają dużą pewność oszacowania efektu, a także nowe dane z przyszłych badań dające prawdopodobnie ten sam efekt;
umiarkowana/średnia – wysokiej jakości dowody w badania dające pewność, że rzeczywisty skutek prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi, ale może znacznie się różnić;
niska – jakość dowodów w badaniach dają ograniczoną pewność co do rzeczywistego efektu, który może znacząco różnić się od oszacowania;
bardzo niska – jakość dowodów w badaniach dają bardzo małą pewność co do rzeczywistego efektu, który może być zupełnie inny od oszacowania

8.2.5. Łuszczycowe zapalenie stawów

Tabela 16.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów³⁵

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
EULAR 2023	Klasyczne syntetyczne LMPCh (ksLMPCh)	U chorych z zapaleniem wielostawowym lub zapaleniem jednostawowym/kilkustawowym i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (np. uszkodzenie strukturalne, podwyższone stężenie wskaźników fazy ostrej, zapalenie palców lub zajęcie paznokci) należy szybko rozpocząć leczenie ksLMPCh, a metotreksat jest preferowany u klinicznie istotnym zajęciem skóry [Poziom dowodu: 1b,4 ; Siła rekomendacji: B,C]
BSR 2022		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 inhibitorów TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 97%].
SFR 2022		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]. Leczenie ksLMPCh należy rozważyć w przypadku braku skuteczności NLPZ i leczenia miejscowego [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,0]. MTX nie należy stosować rutynowo z terapiami celowanymi [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 8,7]. 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].
GRAPPA 2021		U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie ksLMPCh, z wyjątkiem cyklosporyny [siła rekomendacji: silna].
		U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się leczenie za pomocą ksLMPCh [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh nie zaleca się stosowania ksLMPCh [siła rekomendacji: silna].

³⁵ Przedstawiono w pierwszej kolejności zalecenia dotyczące LMPCh

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (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>
Tłustołowicz 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>
EULAR 2023	Biologiczne LMPCh (bLMPCh) – inhibitory TNF	<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na przynajmniej jeden ksLMPCh, należy rozpocząć terapię bLMPCh [Poziom dowodu: 1a; Siła rekomendacji: A].</p> <p>U chorych z jednoznacznym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe zastrzyki glikokortykosteroidów, należy rozważyć leczenie biologicznym lekiem modyfikującym przebieg choroby [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: B]</p> <p>U chorych z klinicznie istotną chorobą osiową i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ należy rozważyć leczenie za pomocą inhibitorów TNF [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: B]</p> <p>Wybór sposobu działania powinien odzwierciedlać objawy pozamięśniowo-szkieletowe związane z łuszczycowym zapaleniem stawów; w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka – przeciwciała monoklonalne anti-TNF; a w przypadku IBD – przeciwciała monoklonalne anti-TNF [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: B]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>U chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na bLMPCh, należy rozważyć zmianę na inny bLMPCh (jedna zmiana w obrębie klasy) [Poziom dowodu: 1b, 4; Siła rekomendacji: C]</p> <p>U chorych w fazie długotrwałej remisji można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leków modyfikujących przebieg choroby [Poziom dowodu: 2b; Siła rekomendacji: B]</p>
ANZMUSC/ ARA 2024		<p>Nie należy rutynowo zmniejszać dawki leków b/tsLMPCh u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy mają niski stopień aktywności choroby lub remisję. Nie zaleca się nagłego zaprzestania stosowania b/tsLMPCh [rekomendacja warunkowa]</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 anty-TNF [siła dowodu: 1A, stopień zgodności: 94%].</p> <p>Wybierając terapię, należy rozważyć zastosowanie anty-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. anty-TNF [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. anty-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 anty-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. anty-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 anty-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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
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 anty-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 anty-TNF [siła rekomendacji: B; stopień zgodności: 9,2].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych definitywnie przypisanym SpA lub zapaleniem palców, nieodpowiadającym na leczenie objawowe należy zastosować terapię celowaną m.in. anty-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>
GRAPPA 2021		<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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Tłustołowicz 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 ścięgniętych 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>
EULAR 2023		<p>U chorych z klinicznie istotną chorobą osiową i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ należy rozważyć leczenie za pomocą inhibitorów IL-17A, IL-17 A/F [Poziom dowodu: 1b ; Siła rekomendacji: B]</p> <p>Wybór sposobu działania powinien odzwierciedlać objawy pozamięśniowo-szkieletowe związane z łuszczycowym zapaleniem stawów; w przypadku klinicznie istotnego zajęcia skóry należy preferować inhibitor IL-17A lub IL-17A/F lub IL-23 lub IL-12/23; a w przypadku IBD – przeciwciało monoklonalne anty-TNF lub inhibitor IL-23 lub inhibitor IL-12/23 lub inhibitor JAK [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: B]</p>
BSR 2022	<p>bLMPCh ukierunkowane na szlaki IL-12/23 lub IL-17</p>	<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>U chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, 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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<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>
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 ścięgniętych 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>
GRAPPA 2021		<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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Tłustołowicz 2016		<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>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.</p>
EULAR 2023	<p>Ukierunkowane syntetycznie LMPCh np. inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4)</p>	<p>U chorych z łagodną postacią choroby i niewystarczającą odpowiedzią na przynajmniej jeden ksLMPCh, u których nie jest odpowiedni ani bLMPCh, ani inhibitor JAK, można rozważyć inhibitor PDE4 [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: B]</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>
GRAPPA 2021		<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie apremilastu [siła rekomendacji: silna].</p>
		<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie apremilastu [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z osiową postacią ŁZS, nieleczonych wcześniej za pomocą bLMPCh nie zaleca się stosowania apremilastu [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z łuszczycą plackowatą lub łuszczycą paznokci zaleca się leczenie za pomocą apremilastu [siła rekomendacji: silna].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Tłustołowicz 2016		<p>Ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia apremilastem u chorych z WZJG.</p> <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. 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>
EULAR 2023		<p>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden bLMPCh lub gdy bLMPCh nie jest odpowiedni, można rozważyć inhibitory JAK, biorąc pod uwagę względy bezpieczeństwa [Poziom dowodu: 1b,4; Siła rekomendacji: B,D]</p> <p>U chorych z klinicznie istotną chorobą osiową i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ należy rozważyć leczenie za pomocą inhibitorów JAK [Poziom dowodu: 1b ; Siła rekomendacji: B]</p> <p>Wybór sposobu działania powinien odzwierciedlać objawy pozamięśniowo-szkieletowe związane z łuszczycowym zapaleniem stawów; w przypadku IBD – przeciwciała monoklonalne anty-TNF lub IL-23i lub IL-12/23i lub JAKi [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: B]</p> <p>U chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na inhibitory JAK, należy rozważyć zmianę na inny inhibitor JAK (jedna zmiana w obrębie klasy) [Poziom dowodu: 1b, 4; Siła rekomendacji: C]</p>
BSR 2022	Inhibitory JAK	<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 ścięgniastych, 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 ścięgniastych 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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
GRAPPA 2021		<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 ścięgnistych (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>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>
EULAR 2023		<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być stosowane w celu złagodzenia objawów i symptomów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego [Poziom dowodu: 1b; Siła rekomendacji: A]</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>
GRAPPA 2021	NLPZ	<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 ścięgnistych (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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Tłustochowicz 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.
EULAR 2023	Glikokortykosteroidy	Miejscowe zastrzyki glikokortykosteroidów mogą być rozważane jako terapia wspomagająca [Poziom dowodu: 3b; Siła rekomendacji: C]
SFR 2022		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]. Niedawne badania dużych dawek ogólnoustrojowych kortykosteroidów wskazują niewielki wpływ na objawy osiowe ŁZS.
GRAPPA 2021		U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie doustnych lub dostawowych GKS [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie doustnych lub dostawowych GKS [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą doustnych lub dostawowych GKS [siła rekomendacji: warunkowa]. 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]. U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą iniekcji GKS, zachowując przy tym szczególne środki ostrożności [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą iniekcji GKS [siła rekomendacji: warunkowa]. U chorych z łuszczycą paznokci zaleca się leczenie miejscowe za pomocą GKS [siła rekomendacji: warunkowa].
Tłustochowicz 2016		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].
GRAPPA 2021		Retinoidy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
GRAPPA 2021	<p>Leki immunosupresyjne</p>	<p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie za pomocą LMPCh zaleca się stosowanie CTLA4-Ig (abataceptu) [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów, leczonych za pomocą bLMPCh zaleca się leczenie za pomocą CTLA4-Ig (abataceptu) [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis</i>) lub z zapaleniem palców (ang. <i>dactylitis</i>) zaleca się leczenie za pomocą CTLA4-Ig (abataceptu) [siła rekomendacji: warunkowa].</p> <p>U chorych z łuszczycą plackowatą zaleca się leczenie za pomocą fumaranu lub estrów kwasu fumarowego [siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych z łuszczycą paznokci ze względu na brak dowodów lub ich sprzeczność brak rekomendacji dotyczącej leczenia za pomocą fumaranu lub estrów kwasu fumarowego.</p>
GRAPPA 2021	<p>Inhibitory kalcyneuryny</p>	<p>U chorych z łuszczycą paznokci zaleca się leczenie za pomocą takrolimusu w skojarzeniu z kalcypotriolem lub indywidualne terapie [siła rekomendacji: warunkowa].</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Siła dowodów i poziom rekomendacji:

ANZMUSC/ARA 2024

Klasyfikacja jakości dowodów i siły rekomendacji opiera się na ocenie wg GRADE

Siła rekomendacji

Zalecenie (zielony):

Silne zalecenie, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż zagrożenia. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy chorzy będą chcieli zastosować zalecaną interwencję

Zalecenie przeciwko (czerwone):

Silne zalecenie przeciwko interwencji, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólnie wady interwencji są wyraźnie większe niż korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy dowody wskazują, że interwencja nie jest bezpieczna.

Warunkowe zalecenie (żółty):

Zalecenie warunkowe wydaje się, gdy uzna się, że korzyści z interwencji są większe niż zagrożenia, lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć znacznych korzyści z interwencji, oceniając, że niekorzystne skutki są nieliczne, lub nieobecne. Zalecenie to stosuje się także w przypadku, gdy preferencje chorych różnią się.

Warunkowe zalecenie przeciwko (pomarańczowe):

Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji, jeśli uzna się, że istnieją zagrożenia większe niż korzyści, ale nie jest to poparte mocnymi dowodami. To zalecenie jest również stosowane tam, gdzie istnieje mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe skutki, ale w przypadku których trudno jest określić równowagę między nimi. Podobnie jest stosowane, gdy preferencje chorego różnią się.

Konsensus (niebieskawo-fioletowe):

Można wydać zalecenie jako konsensus za lub przeciw interwencji. Tego typu rekomendacje stosuje się, gdy nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie oparte na dowodach, ale panel ekspertów nadal uważa, że wydanie zalecenia jest ważne.

Jakość dowodów:

- wysoka: pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oczekiwanemu.
- umiarkowana: umiarkowana pewność szacunkowego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do tego, ale istnieje taka możliwość że różni się znacząco.
- niska: ograniczona pewność co do szacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu szacowanego.
- bardzo niska: mała pewność co do szacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie się od tego różni.

BSR 2022

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

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.

GRAPPA 2021

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.

EULAR 2023:

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

8.2.6. Łuszczyca

Tabela 17.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na łuszczycę plackowatą³⁶

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
EuroGuiDerm 2023	Leki biologiczne	<p>Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • bimekizumab • brodalumab • certolizumab pegol • guselkumab • iksekizumab • ryzankizumab • sekukinumab • tyltrakizumab • etanercept • ustekinumab • infliksymab. <p>W I linii leczenia u chorych z ciężką postacią łuszczycy można zastosować adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab i tyltrakizumab, jeśli nie oczekuje się skuteczności leczenia konwencjonalnego [rekomendacja słaba].</p> <p>Zaleca się stosowanie leków biologicznych (etanercept, infliksymab, ustekinumab) jako II linii leczenia u chorych na <u>łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, wykazano przeciwwskazania lub brak tolerancji [silna rekomendacja].</u></p>
BAD 2023/ BAD 2020		<p>Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na <u>łuszczycę, u których leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, a choroba ma znaczny wpływ na</u></p>

³⁶ Głównie przedstawiono zalecenia dla łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków [siła rekomendacji: mocna]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10); • łuszczycyca ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczycyca paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycyca skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). <p>Należy rozważyć terapię lekami biologicznymi na wcześniejszym etapie standardowej ścieżki leczenia (np. po niepowodzeniu leczenia metotreksatem lub jeśli leczenie to jest przeciwwskazane lub nietolerowane) u chorych, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby, cierpią jednocześnie na ŁZS lub łuszczycyca jest oporna na leczenie [siła rekomendacji: słaba].</p> <p>Chorym, którzy spełniają kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej w I linii można zaproponować dowolny lek biologiczny [rekomendacja: silna].</p> <p>Chorym, którzy nie odpowiadają na I linię leczenia biologicznego, można zaproponować inny dowolny lek biologiczny, biorąc pod uwagę czynniki związane z chorobą, chorym oraz kosztami terapii [rekomendacja: silna].</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa lub IL-17 można zaproponować w I linii chorych na łuszczycę, u których współwystępuje ŁZS [rekomendacja: silna]. Brodalumab nie jest zarejestrowany w leczeniu ŁZS.</p> <p>Należy rozważyć podanie etanerceptu chorym, u których wskazane jest zastosowanie inhibitorów TNF-alfa a inne leki biologiczne nie wykazały skuteczności lub nie mogą być zastosowane lub jeśli krótki okres półtrwania jest kluczowym czynnikiem [rekomendacja: słaba].</p> <p>Infliksymab powinien być stosowany tylko u chorych z bardzo ciężkim nasileniem choroby lub jeśli inne dostępne leki biologiczne nie wykazały skuteczności lub nie mogą być zastosowane lub jeśli dawkowanie zależne od wagi stanowi kluczowy czynnik [rekomendacja: silna].</p> <p>W wytycznych wskazano na zastosowanie następujących leków biologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab); • IL12/23 (ustekinumab); • IL17 (bimekizumab, brodalumab, iksekizumab, sekukinumab); • IL-23 (guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab).
PPG 2020		<p>Terapia biologiczna powinna być proponowana chorym spełniającym jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba umiarkowana do ciężkiej (zdefiniowana jako BSA >10% lub PASI ≥10) i wykazany, znaczący negatywny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne lub społeczne (DLQI >10) lub związek z klinicznie istotnymi objawami depresji lub lęku; • choroba o ciężkim nasileniu w zlokalizowanych, trudnych do leczenia obszarach anatomicznych, w których nie można jej kontrolować za pomocą terapii miejscowej, a zatem wiąże się ze znacznym upośledzeniem funkcji i / lub wysokim

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>poziomem cierpienia, na przykład chorobą paznokci o ciężkim nasileniu lub zajęciem miejsc o dużym wpływie (takich jak dłonie i stopy, narządy płciowe, skóra głowy, twarz i zgęścia);</p> <ul style="list-style-type: none"> inne fenotypy łuszczycy o ciężkim nasileniu: uogólniona łuszczycza krostkowa, łuszczycza erytrodermiczna (off-label) oraz brak odpowiedzi na co najmniej 2 standardowe terapie ogólnoustrojowe/konwencjonalne (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, fototerapia) lub jeśli chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do tych terapii; chorzy z przetrwałą łuszczycą, tj. szybko nawracającą (zdefiniowaną jako >50% wyjściowego nasilenia choroby w czasie 3 miesięcy od zakończenia jakiegokolwiek leczenia systemowego/konwencjonalnego) lub u chorych leczonych terapią, której nie można kontynuować w perspektywie długoterminowej (na przykład wąskopasmowym promieniowaniem ultrafioletowym B i cyklosporyną) – rozważenie terapii biologicznej na wczesnym etapie leczenia; <p>W I linii leczenie biologiczne można rozważyć, gdy nie oczekuje się odpowiedzi na wszystkie konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe lub są one przeciwwskazane.</p> <p><u>U chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego bez zajęcia stawów zaleca się:</u></p> <p><u>I linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol); inhibitory IL-17 (brodalumab, iksekizumab, sekukinumab); inhibitory IL-12/23 (ustekinumab); inhibitory IL-23 (guselkumab, ryzankizumab, tyldrakizumab). <p>Infliksymab należy stosować w przypadku choroby o bardzo ciężkim nasileniu lub braku odpowiedzi na inne leki biologiczne lub braku możliwości ich zastosowania.</p> <p>Etanercept należy podać w przypadku wskazań do leczenia inhibitorem TNF, i braku odpowiedzi na dostępne leki biologiczne lub braku możliwości ich zastosowania, lub gdy ważny jest krótki okres półtrwania i/lub przewidywana jest terapia przerywana.</p> <p>Adalimumab, certolizumab, brodalumab, iksekizumab, sekukinumab, guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab mogą zostać rozważone w wyjątkowych przypadkach, gdy nie oczekuje się odpowiedzi na wszystkie konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe lub są one przeciwwskazane.</p> <p><u>U chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z zajęciem stawów zaleca się:</u></p> <p><u>zapalenie stawów obwodowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol); inhibitory IL-17 (iksekizumab, sekukinumab); inhibitory IL-12/23 (ustekinumab); w przypadku istotnego zajęcia skóry, inhibitory IL-17 lub IL-12/23 mogą być preferowane. <p><u>dominująca aktywna choroba osiowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory IL-17 (iksekizumab, sekukinumab); • w przypadku istotnego zajęcia skóry, inhibitory IL-17. <p>Infliksymab i etanercept mogą być brane pod uwagę, w przypadku niepowodzenia leczenia wszystkich innych leków biologicznych lub braku możliwości ich zastosowania.</p> <p><u>Specjalne populacje chorych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na gruźlicę (zawodowo lub w inny sposób) lub z wysokim ryzykiem toksyczności leków przeciwgruźliczych, należy udostępnić opcję leku biologicznego o niskim lub zerowym ryzyku reaktywacji gruźlicy (brodalumab, iksekizumab, sekukinumab, guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab). Należy ściśle przestrzegać algorytmów badań przesiewowych i leczenia gruźlicy; • u chorych z niestabilną, erythrodermiczną i uogólnioną łuszczycą krostkową, infliksymab, inhibitory IL-17 (iksekizumab, sekukinumab, brodalumab) i selektywne inhibitory IL-23 (guselkumab, ryzankizumab) mogą być rozważane jako leki I linii ze względu na wysoką skuteczność i/lub szybki początek działania, choć w oparciu o ograniczone dowody; • u kobiet planujących poczęcie należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol jako leku I linii podczas rozpoczynania terapii biologicznej, ponieważ transfer przezłożyskowy jest niski lub nieistotny. Ponadto wykazano, że certolizumab pegol jest bezpieczny u kobiet karmiących piersią; • nie należy stosować inhibitorów TNF u chorych z chorobami demielinizacyjnymi i należy rozważyć alternatywne interwencje u chorych, których krewny pierwszego stopnia cierpi na chorobę demielinizacyjną. Należy przerwać leczenie inhibitorami TNF i zasięgnąć porady specjalisty neurologa, jeśli podczas leczenia inhibitorami TNF wystąpią objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną; • należy unikać stosowania inhibitorów TNF u chorych z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) i skonsultować się ze specjalistą kardiologiem przed zastosowaniem inhibitorów TNF u chorych z dobrze wyrównaną niewydolnością serca (klasa I i II wg NYHA). Należy przerwać terapię inhibitorami TNF w przypadku wystąpienia nowej lub pogorszenia istniejącej wcześniej niewydolności serca i skonsultować się ze specjalistą kardiologiem; • należy unikać stosowania inhibitorów TNF u chorych z toczeniem rumieniowatym; • należy stosować z ostrożnością lub unikać stosowania inhibitorów IL-17 (brodalumab, iksekizumab lub sekukinumab) u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit, należy skonsultować się z gastroenterologiem – i rozważyć środki zatwierdzone do leczenia nieswoistego zapalenia jelit: adalimumab, infliksymab, ustekinumab; <p><u>Przejsie ze standardowej terapii systemowej na terapię biologiczną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku stabilnej choroby, należy rozważyć pozostawienie 1 miesiąca pomiędzy ostatnią dawką jakiegokolwiek standardowej ogólnoustrojowej immunosupresyjnej terapii łuszczycy (z wyjątkiem metotreksatu) a planowaną datą rozpoczęcia leczenia biologicznego; • należy rozważyć rozpoczęcie terapii biologicznej bez okresu wypłukiwania leku u chorych przyjmujących metotreksat lub stosujących inne terapie, u których prowadziłoby to do niestabilności choroby (jak najszybsze przerwanie leczenia, na przykład po uzyskaniu minimalnej odpowiedzi);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich przypadkach decyzja powinna być zawsze podejmowana indywidualnie przez lekarza. Należy pamiętać, że zalecana terapia biologiczna I linii może nie być odpowiednia dla każdego chorego. <p><u>Zmiana leczenia biologicznego</u></p> <p>Należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpiło pierwotne niepowodzenie leczenia - zalecaną opcją jest zmiana na inną klasę leków; wystąpiło wtórne niepowodzenie leczenia - zalecaną opcją jest przejście na inną klasę leków, można również rozważyć przejście na lek w tej samej klasie (podejście mniej skuteczne w klasie inhibitorów TNF); u chorych wystąpi jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z lekiem biologicznym lub terapia biologiczna nie będzie tolerowana lub stanie się przeciwwskazana, zalecaną opcją jest przejście na inną klasę leków. <p>W przypadku przechodzenia na nową terapię biologiczną ze względów bezpieczeństwa należy rozważyć okres wypłukiwania wynoszący 1 miesiąc lub równoważny długości cyklu leczenia (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy), w przypadku przejścia na nowy lek biologiczny z powodu nieskuteczności można rozważyć brak okresu wypłukiwania (we wszystkich przypadkach decyzję w tej sprawie powinien zawsze podejmować klinicysta).</p>
AAD-NPF 2019		<p>Inhibitory TNF-alfa obecnie zatwierdzone do stosowania w terapii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <p>Etanercept:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecany jako opcja leczenia w monoterapii [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą w obrębie skóry głowy [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą w obrębie paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu [siła rekomendacji: A, poziom dowodów I]; w celu zwiększenia skuteczności ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; przyjmowanie ETA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii ETA z MTX [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; przyjmowanie ETA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II];

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • w celu zwiększenia skuteczności ADA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-III]; • terapię ADA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MTX [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; • przyjmowanie ADA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię ADA można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p>Certolizumab pegol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej; • certolizumab najprawdopodobniej posiada cechy podobne do innych leków z tej samej klasy (inhibitory TNF-alfa) pod względem łączenia ze sobą różnych opcji leczenia, skuteczności w obszarach trudnych do leczenia i prawdopodobnie immunogenności. Jednakże nie istnieją dostępne dowody popierające powyższe stwierdzenia, które to oparte są na ekstrapolacji danych otrzymanych dla innych inhibitorów TNF-alfa.
FSD 2019		<p>Infliksymab: Podawanie dożylnie na oddziale dziennym szpitala: 5 mg/kg podawane w tygodniu 0., 2., 6., następnie co 8 tygodni [zalecane jest ciągłe leczenie, rekomendacja w skali GRADE: A].</p> <p>Możliwość zwiększenia dawki lub skrócenia czasu pomiędzy kolejnymi dawkami [rekomendacja w skali GRADE: C]. W przypadku utraty skuteczności leczenia podtrzymującego przy stosowaniu standardowej dawki należy rozpocząć stosowanie dawki INF (5 mg/kg) co 6 tygodni (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomendacja w skali GRADE: B]; Acytretyna [rekomendacja w skali GRADE: C].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia INF [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p>Należy omówić przerwanie stosowania INF przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (3–5 okresów półtrwania tj. 4-7 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p>Adalimumab: Podawanie s.c., dawka początkowa wynosi 80 mg podawana w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>W przypadku uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16: możliwość przejściowego zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień [rekomenadacja w skali GRADE: B]. W razie otrzymania odpowiedzi należy ją ponownie zmniejszyć. Jeśli odpowiednia odpowiedź nie zostanie osiągnięta 4 miesiące po zwiększeniu częstotliwości dawkowania, stosowanie ADA należy przerwać [rekomenadacja wydana na podstawie opinii ekspertów].</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomenadacja w skali GRADE: C]; NB-UVB [rekomenadacja w skali GRADE: B].</p> <p><u>Operacja chirurgiczna:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ADA [rekomenadacja w skali GRADE: C]. Należy omówić przerwanie stosowania ADA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 6-10 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonym w wywiadzie [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p>Etanercept: Podawanie s.c.: 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu (taka strategia leczenia jest skuteczniejsza niż stosowanie 50 mg raz w tygodniu od początku leczenia) [rekomenadacja w skali GRADE: A].</p> <p>Możliwość stosowania terapii przerywanej [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p>Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała u otyłych chorych.</p> <p><u>Opcjonalna terapia skojarzona:</u> MTX w dawce 7,5–15 mg/tydzień [rekomenadacja w skali GRADE: A]; NB-UVB wraz z acytretyną [rekomenadacja w skali GRADE: B].</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Przed niewielką operacją nie jest wymagane przerywanie leczenia ETA [rekomenadacja w skali GRADE: C]. Należy omówić przerwanie stosowania ETA przed poważnym zabiegiem chirurgicznym (na czas 3–5 okresów półtrwania tj. 9-15 tygodni) u chorych z zaburzeniami gojenia lub zakażeniem ran stwierdzonymi w wywiadzie [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p> <p>Ustekinumab: Podanie podskórne: 45 mg w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych o masie ciała >100 kg: ten sam schemat, z zastosowaniem dawki 90 mg.</p> <p>Sugerowana strategia zwiększania dawki (poza wydanym zaleceniem): 90 mg UST co 12 tygodni (u chorych o masie ciała <100 kg) lub 90 mg UST co 8 tygodni (u chorych o masie ciała >100 kg) [rekomenadacja w skali GRADE: C].</p>

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PTD 2020		<p>Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie chorych powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.</p> <p>Dobór leku anty-TNF powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację chorego. Mimo że wszystkie leki hamują TNF, ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne. Należy podkreślić, że leki anty-TNF są w medycynie od ponad 20 lat i nie powinny być już traktowane jako leki innowacyjne, ale jako standard terapeutyczny, który powinien być dostępny dla chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, również w ramach leczenia w lecznictwie otwartym.</p> <p>Wskazano stosowanie takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (zaleca się, aby infliksymab stosować razem z metotreksatem, gdyż może to zmniejszać tendencję do tworzenia się przeciwciał neutralizujących lek); • etanercept; • adalimumab; • golimumab; • certolizumab pegol. <p>W wytycznych wskazano także leki IL-17A (iksekizumab i sekukinumab) i przeciwciała monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab) oraz bimekizumab (w czasie powstawania wytycznych nie był jeszcze zarejestrowany). Wskazano, że skuteczność leków blokujących IL-17 została potwierdzona w licznych wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących populację kilku tysięcy chorych.</p> <p>Ponadto wskazano na leki IL-12 i IL-23. W wytycznych wskazano, że dotychczas z tej grupy leków stosowany był jedynie ustekinumab, który cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i w łuszczycowym zapaleniu stawów.</p> <p>Z uwagi na sugestie, że blokada IL-12 nie przynosi dodatkowych korzyści w łuszczycy, w chwili powstawania wytycznych wprowadzono nowe leki blokujące podjednostkę p19, selektywnie blokujące jedynie IL-23, a w Polsce stosowane były trzy leki hamujące działanie IL-23 o dużej skuteczności: guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Siła dowodów i poziom rekomendacji:

EuroGuiDerm 2023

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

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

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

Słaba rekomendacja przeciwko interwencji – większość poinformowanych chorych nie wybrałaby danej interwencji, tylko nieliczni tak;

Silna rekomendacja przeciwko – wg twórców wytycznych wszyscy lub prawie wszyscy poinformowani chorzy nie wybraliby interwencji. Rekomendacja może być przyjęta jako zasada w większości przypadków klinicznych.

BAD 2020

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

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

AAD-NPF 2019

Siła rekomendacji:

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

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

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

FSD 2019

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

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

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

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

8.3. Skale aktywności klinicznej

8.3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 18.
Parametry służące do monitorowania RZS w czasie trwania leczenia

Wskaźnik	Opis
Odpowiedź na leczenie	
DAS28	<p>Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dobra odpowiedź – zmiana aktywności o $\geq 1,2$ pkt. przy małej aktywności choroby; • umiarkowana odpowiedź – zmiana o $>0,6$ i $<1,2$ - aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o $\geq 1,2$ pkt. i aktywność duża lub umiarkowana; • brak odpowiedzi – zmiana o $<0,6$ lub $<1,2$ pkt. i aktywność duża [Szczeklik 2022]. <p>MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) dla wskaźnika DAS28 dla populacji chorych na RZS wynosi 1,02 [Ward 2015].</p>
SDAI	<p>Za pomocą wskaźnika SDAI można określić odpowiedź na leczenie według następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dobra odpowiedź (duża poprawa) – zmiana aktywności choroby o >21 pkt.; • umiarkowana odpowiedź (umiarkowana poprawa) – zmiana o 10-21 pkt.; • brak poprawy – zmiana o ≤ 9 pkt. [Szczeklik 2022]. <p>Wskaźnik SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji z wskaźnikiem DAS28 o współczynniku korelacji liniowej Pearsona większym niż 0,9 [Aletaha 2005].</p>
ACR	<p>Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna aktywność choroby w ocenie chorego; • ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza; • natężenie bólu w ocenie chorego; • stopień niesprawności; • poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB). <p>Poprawa kliniczna i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70% [Felson 1995].</p> <p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].</p>
ACR/EULAR	<p>W celu określenia remisji RZS stosuje się przedstawione poniżej kryteria ACR/EULAR, które muszą być spełnione łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba bolesnych stawów ≤ 1; • liczba obrzękniętych stawów ≤ 1; • ogólna ocena aktywności RZS przez chorego w skali VAS lub Likerta (0-10) ≤ 1; • stężenie CRP (mg/dl) ≤ 1 albo SDAI $\leq 3,3$ [Felson 2011, Szczeklik 2022].

Wskaźnik	Opis
Ocena ogólnego stanu zdrowia chorego	
Stopień sprawności fizycznej	<p>Stopień sprawności fizycznej oceniany jest zgodnie ze stopniami wydolności czynnościowej wg Steinbrockera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I – pełna wydolność, możliwość wykonywania wszystkich codziennych czynności bez większych trudności. • II – wydolność wystarczająca do wykonywania zwykłych czynności, mimo bólu jednego lub kilku stawów. • III – wydolność czynnościowa wystarczająca do pełnienia tylko niektórych elementarnych czynności życia codziennego, ewentualnie za pomocą odpowiednich urządzeń. Niemożliwość przygotowania posiłku i wychodzenia z domu bez opieki. • IV – unieruchomienie w łóżku albo na wózku z niezdolnością do samoobsługi (niezbędna pomoc innej osoby przy ubieraniu, odżywianiu, zabiegach toaletowych, poruszaniu się na wózku) [Szczeklik 2022, Wiśłowska 2006].
HAQ	<p>Ogólny stan zdrowia chorego oceniany jest za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia (HAQ). Kwestionariusz ten służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [Azevedo 2015, Bruce 2003].</p>
Ocena zmian radiologicznych	
mTSS ³⁷	<p>Zmiany radiologiczne oceniane w skali mTSS obejmują analizę obrazów RTG stóp i dłoni. Obecnie uznaje się tę skalę jako metodę zalecaną w przypadku oceny zmian u chorych z RZS, stosowaną w badaniach klinicznych oraz długookresowych badaniach obserwacyjnych [van der Heijde 2005].</p>
Ocena nasilenia bólu	
VAS	<p>Skala VAS stosowana jest w celu określenia intensywności bólu. Skala ta składa się z poziomej lub pionowej linii o wartościach od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból trudny do zniesienia [Hawker 2011].</p>
Ocena jakości życia	
FACIT ³⁸	<p>Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych). Za klinicznie istotną uznano zmianę wyniku kwestionariusza FACIT-F o $\geq 3,5$ pkt względem wartości początkowej [Smolen 2016].</p>

Źródło: opracowanie własne

³⁷ skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde

³⁸ kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

8.3.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Tabela 19.
Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ChLC

Wskaźnik	Definicja																			
Ocena aktywności choroby																				
CDAI	<p>Za pomocą skali CDAI możliwa jest ocena aktywności klinicznej choroby, jednakże skala ta jest złożona z wielu elementów, w związku z czym jest trudna do codziennego stosowania. W ocenie choroby wykorzystywana jest zwalidowana skala CDAI. Została ona oparta na parametrach charakterystycznych dla ChLC, które przedstawiono w tabeli poniżej. Całkowita liczba punktów możliwych do uzyskania w skali CDAI wynosi 600 i jest obliczana na podstawie tygodniowej obserwacji objawów występujących u chorego [Baumgart 2007, Łodyga 2021].</p> <p>Na podstawie liczby punktów uzyskanych w skali CDAI ChLC ocenia się jako w remisji klinicznej lub aktywnej, którą z kolei klasyfikuje się w zależności od nasilenia choroby jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką [Baumgart 2007, Łodyga 2021].</p> <p>Ponadto za pomocą skali CDAI można ocenić odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie zdefiniowaną jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 punktów na skutek zastosowanej terapii [Łodyga 2021].</p>																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zmienna</th> <th>Mnożnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba luźnych stolców/tydzień</td> <td>suma × 2</td> </tr> <tr> <td>Ból brzucha w skali 0–3/tydzień</td> <td>suma × 5</td> </tr> <tr> <td>Samopoczucie w skali 0–4/tydzień</td> <td>suma × 7</td> </tr> <tr> <td>Objawy pozajelitowe (0 – brak, 1 – za każdy)</td> <td>suma × 20</td> </tr> <tr> <td>Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)</td> <td>× 30</td> </tr> <tr> <td>Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)</td> <td>× 10</td> </tr> <tr> <td>Hematokryt (Ht) kobiet (42 – Ht), mężczyźni (47 – Ht)</td> <td>× 6</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała (% poniżej masy należnej)</td> <td>× 1</td> </tr> </tbody> </table>	Zmienna	Mnożnik	Liczba luźnych stolców/tydzień	suma × 2	Ból brzucha w skali 0–3/tydzień	suma × 5	Samopoczucie w skali 0–4/tydzień	suma × 7	Objawy pozajelitowe (0 – brak, 1 – za każdy)	suma × 20	Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	× 30	Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	× 10	Hematokryt (Ht) kobiet (42 – Ht), mężczyźni (47 – Ht)	× 6	Masa ciała (% poniżej masy należnej)	× 1	
	Zmienna	Mnożnik																		
	Liczba luźnych stolców/tydzień	suma × 2																		
	Ból brzucha w skali 0–3/tydzień	suma × 5																		
	Samopoczucie w skali 0–4/tydzień	suma × 7																		
	Objawy pozajelitowe (0 – brak, 1 – za każdy)	suma × 20																		
	Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	× 30																		
	Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	× 10																		
	Hematokryt (Ht) kobiet (42 – Ht), mężczyźni (47 – Ht)	× 6																		
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	× 1																			
HB	<p>Wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB) również służy do oceny nasilenia ChLC i opiera się na parametrach klinicznych przedstawionych w poniższej tabeli. W porównaniu ze skalą CDAI wynik w HB jest łatwiejszy do obliczenia [Harvey 1980, Łodyga 2021, Rosenbach 2010]. Całkowita liczba punktów możliwych do uzyskania w HB wynosi 16 [Harvey 1980, Łodyga 2021].</p> <p>Szczegółową ocenę aktywności choroby na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli [Harvey 1980, Łodyga 2021].</p>																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha</th> <th>Punktacja</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">A: Samopoczucie</td> <td>0</td> <td>Bardzo dobry</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Nieznacznie słabszy</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Słaby</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Bardzo słaby</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Wyjątkowo słaby</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B: Ból brzucha</td> <td>0</td> <td>Brak</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Łagodny</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha	Punktacja	Opis	A: Samopoczucie	0	Bardzo dobry	1	Nieznacznie słabszy	2	Słaby	3	Bardzo słaby	4	Wyjątkowo słaby	B: Ból brzucha	0	Brak	1	Łagodny
	Cecha	Punktacja	Opis																	
	A: Samopoczucie	0	Bardzo dobry																	
		1	Nieznacznie słabszy																	
		2	Słaby																	
		3	Bardzo słaby																	
4		Wyjątkowo słaby																		
B: Ból brzucha	0	Brak																		
	1	Łagodny																		

Wskaźnik	Definicja			
		2	Umiarkowany	
		3	Silny	
	C: Liczba luźnych stolców/dzień		n/d	
	D: Guz w jamie brzusznej	0	Brak	
		1	Obecność wątpliwa	
		2	Obecny	
		3	Obecny i bolesny	
		E: Objawy pozajelitowe: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzeliowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień		1 punkt za każde powikłanie
				n/d

Zródło: opracowanie własne

Klasyfikację aktywności ChLC na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	HB [punkty]	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	poniżej 5	<ul style="list-style-type: none"> brak objawów choroby lub powikłań zapalnych; ewentualne objawy nie wpływają na jakość życia; obserwowana odpowiedź na zastosowaną terapię.
Choroba aktywna	Łagodna	150-219	5-7	<ul style="list-style-type: none"> leczenie ambulatoryjne, chory chodzący, jedzący i pijący; utrata masy ciała < 10%; brak cech niedrożności jelit; brak gorączki i odwodnienia; nie ma wyczuwalnego oporu lub nadmiernej tkliwości w obrębie jamy brzusznej; zazwyczaj stężenie CRP > GGN.
	Umiarkowana	220-450	8-16	<ul style="list-style-type: none"> okresowe wymioty lub utrata masy ciała > 10%; nieudane leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; brak jawnej niedrożności; stężenie CRP > GGN.
	Ciężka	powyżej 450*	powyżej 16	<ul style="list-style-type: none"> wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) poniżej 18 kg/m²) lub istnienie niedrożności lub ropnia; pomimo intensywnego leczenia utrzymujące się objawy; stężenie CRP znacznie podwyższone.

* istnieje pewna rozbieżność w interpretacji skali CDAI dotycząca klasyfikacji nasilenia ciężkości ChLC. W publikacji *Best 1976*, która opisuje tworzenie skali, wynik > 450 punktów sklasyfikowano jako ChLC o bardzo ciężkim nasileniu [Best 1976]. Natomiast w istniejącej literaturze najczęściej wynik 220-450 punktów klasyfikuje się jako chorobę umiarkowaną, natomiast >450 punktów jako ciężką. W wytycznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) za ciężką postać choroby uznano występowanie bardzo złego ogólnego stanu zdrowia i co najmniej jednego objawu, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu lub częste oddawanie płynnego stolca ($\geq 3-4$ /dobę), zastosowana definicja odpowiada, ale nie całkowicie, klasyfikacji z publikacji *Best*, gdzie jako ciężkie nasilenie choroby uznano wynik ≥ 300 punktów (lub HB ≥ 8) [NICE 2019]
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Harvey 1980, Łodyga 2021, Szczeklik 2022, Van Assche 2010*

8.3.3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tabela 21.
Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia WZJG

Wskaźnik	Definicja				
Ocena aktywności choroby					
Truelove'a i Wittsa	<p>Skala Truelove'a i Wittsa obejmuje ocenę sześciu parametrów klinicznych (liczba stolców na dobę, obecność krwi w stolcu, tętno, temperaturę ciała, stężenie hemoglobiny oraz wskaźnik OB). Na podstawie tych parametrów określa się nasilenie rzutu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodny rzut – objawy obejmują <4 stolców z domieszką krwi na dobę, nie występują objawy ogólne, OB mieści się w zakresie wartości prawidłowych; • umiarkowany rzut – objawy obejmują ≥ 4 stolców z krwią na dobę, występują miernie nasilone objawy ogólne; • ciężki rzut – objawy obejmują ≥ 6 krwistych stolców na dobę oraz co najmniej 1 z następujących objawów: HR: > 90/min, temperatura >37,8°C, Hb <10,5 g/dl, OB >30 mm po 1h, CRP >30 mg/l (występuje u chorych z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy lub całej okrężnicy) [Rydzewska 2022]. 				
Mayo	Skalą oceniającą aktywność choroby u <u>dorosłych</u> chorych na WZJG jest <u>skala Mayo</u> .				
		Parametr			
	Punktacja	Częstość wypróżnień	Krwawienie z jelita grubego	Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Ogólna ocena lekarza*
	0	Prawidłowa	Brak	Prawidłowy	Stan prawidłowy
1	1 do 2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego chorego	Ślady krwi w mniej niż połowie liczby wypróżnień	Niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i krucha błona śluzowa	Objawy o łagodnym stopniu nasilenia	
2	3 do 4 wypróżnienia na dobę powyżej normy dla danego chorego	Obecna krew w większości wypróżnień	Brak siatki naczyniowej, znaczna kruchość śluzówki, nadżerki	Objawy o umiarkowanym stopniu nasilenia	

Wskaźnik	Definicja			
3	>4 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego chorego	Wypróżnienia głównie z krwią	Samoistne krwawienie, owrzodzenia	Objawy o ciężkim stopniu nasileniu
<p>*ocena subiektywna – głównie obecność bólu brzucha, ogólne samopoczucie, wynik badania fizykalnego Interpretacja wyniku: 0-2 pkt – remisja (przy czym każda ze składowych <2 pkt) 3-5 pkt – łagodna postać choroby 6-10 pkt – umiarkowana postać choroby >10 pkt – ciężka postać choroby Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2023, Gawron-Kiszka 2023</p> <p>Wyróżnia się również częściową skalę Mayo (PMS) obejmującą ocenę wszystkich elementów z wyjątkiem podskali endoskopowej oraz zmodyfikowaną skalę Mayo (ang. <i>Modified Mayo Score</i>), która nie obejmuje oceny aktywności choroby przez lekarza [PTG 2023]. W częściowej skali Mayo, analogicznie do pełnej oceny w skali Mayo dokonuje się oceny za pomocą punktów w przedziale 0-3. Wynik częściowej skali Mayo koresponduje z wynikiem pełnej skali Mayo w identyfikowaniu odpowiedzi klinicznej [Naegeli 2021].</p> <p>Zakres punktowy określający stopień aktywności choroby w częściowej skali Mayo przedstawia się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby: <2 pkt; • postać łagodna: 2-4 pkt; • postać umiarkowana: 5-6 pkt; • postać ciężka: ≥7 pkt [AHS 2016]. 				

Źródło: opracowanie własne

8.3.4. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Tabela 22.
Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ZZSK

Wskaźnik	Definicja
OCENA AKTYWNOŚCI CHOROBY	
ASAS	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS40) są szeroko stosowane w badaniach klinicznych. Zdefiniowane są jako poprawa odpowiednio o co najmniej 20% lub 40% oraz bezwzględna poprawa odpowiednio o co najmniej 10 lub 20 jednostek w skali 0-100 mm w co najmniej 3 z następujących dziedzin: ogólna ocena chorego, ból, funkcjonowanie i sztywność poranna, bez pogorszenia pozostałych dziedzin.</p> <p>Pomimo że odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS20 został zaakceptowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy dla wielu produktów leczniczych, oczekuje się większej odpowiedzi klinicznej w przypadku leków biologicznych lub nowych produktów leczniczych. Zatem kryteria odpowiedzi ASAS40 byłyby preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym. Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi.</p> <p>Dodatkowo w badaniach klinicznych często ocenia się także częściową remisję ASAS (definiowane jako wynik ≤2 jednostek dla każdego z 4 komponentów). Odpowiedź ASAS 5/6 definiuje się jako ≥20% poprawę w 5 z 6 komponentów.</p>
ASDAS	<p>Zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieaktywna (ASDAS <1,3); • niska aktywności (ASDAS ≥1,3 do <2,1); • wysoka aktywność (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5); • bardzo wysoka aktywność (ASDAS >3,5).

Wskaźnik	Definicja
	<p>Klinicznie istotna poprawa ASDAS zdefiniowana jest jako spadek wyniku ASDAS $\geq 1,1$ pkt w stosunku do wartości początkowej, natomiast znaczną poprawę ASDAS zdefiniowano jako zmniejszenie ASDAS $\geq 2,0$ pkt od wizyty początkowej. Aby ułatwić interpretację znaczenia klinicznego obserwowanego efektu lepsze są analizy odpowiedzi respondentów niż średnie zmiany bezwzględne, ale należy przedstawić obie wartości.</p> <p>Wraz ze wzrostem dostępności skutecznych terapii axSpA remisja choroby jest coraz częściej uważana za właściwy cel terapeutyczny. Całkowita remisja w axSpA nie została jeszcze formalnie zdefiniowana i może nie być realistycznym celem. Częściowa remisja lub niska aktywność choroby, w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria, tj. choroba nieaktywna ASDAS $< 1,3$, niska aktywność choroby ASDAS $< 2,1$, częściowa remisja ASAS (wartość ≤ 2 (w skali 0-10) w każdej dziedzinie), BASDAI < 3, jest bardziej realistyczna.</p>
BASDAI	<p>BASDAI jest wskaźnikiem złożonym, który obejmuje ocenę przez chorych objawów bólu, dyskomfortu, sztywności i zmęczenia. Jest to szeroko stosowana miara aktywności choroby. Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzoną przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI uważany jest za przydatny do oceny klinicznej korzyści leczenia.</p>
BASFI	<p>Istnieje kilka akceptowalnych narzędzi do pomiaru sprawności fizycznej i jej zmian u chorych z axSpA. Najbardziej znanym narzędziem jest kwestionariusz BASFI. Składa się z 10 pytań dotyczących umiejętności wykonywania określonych zadań mierzonych za pomocą VAS. Wydaje się, że kwestionariusz BASFI jest bardziej wrażliwy na zmiany i łatwiejszy w użyciu niż inne narzędzia.</p>
OCENA JAKOŚCI ŻYCIA/ ZMĘCZENIA/ PRODUKTYWNOŚCI	
ASAS HI	<p>ASAS HI (wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS) jest 17-elementowym instrumentem stosowanym przez chorych, zaprojektowanym do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia. Wyniki dla ASAS HI mieszczą się w zakresie od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (zły stan zdrowia). Każda pozycja składa się z jednego pytania, na które chory udziela odpowiedź „zgadzam się” (1 punkt) lub „nie zgadzam się” (0 punktów). Wynik „1” zostaje przyznany, gdy pozycja została potwierdzona, wskazując na niekorzystny stan zdrowia. Wszystkie wyniki są sumowane, aby uzyskać łączny wynik. Wskaźnik ASAS HI został oceniony w międzynarodowym badaniu walidacyjnym, które obejmowało tłumaczenia ASAS HI w 23 krajach. W literaturze nie zidentyfikowano MID (najmniejsza zmiana istotna klinicznie), a najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0 pkt. Najbardziej istotny klinicznie próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy.</p>
ASQoL	<p>Narzędzie służące do oceny jakości życia u chorych z ZZSK. Ocenie w skali 0 (nie) – 1 (tak) podlega 18 pytań. Wynik całkowity mieści się w zakresie 0–18, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.</p>
OCENA STAWÓW	
SPARCC MRI dla SIJ	<p>Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2. Wszystkie zmiany sygnału w obrębie kości biodrowej i kości krzyżowej aż do otworu krzyżowego są oceniane w sześciu kolejnych przekrojach SIJ. Każdy SIJ jest podzielony na cztery ćwiartki: górny biodrowy, dolny biodrowy, górny krzyżowy i dolny krzyżowy. Obecność zwiększonego sygnału na STIR w każdym z tych czterech kwadrantów jest oceniany na zasadzie dychotomii, gdzie jeden wskazuje na zwiększony sygnał, a zero na normalny sygnał. Całkowite wyniki SPARCC SIJ mogą wynosić od 0 do 72, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan zdrowia. Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany z ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki.</p>
OCENA KRĘGOSŁUPA	
mSASSS	<p>mSASSS (zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) jest wiarygodna i przydatna do oceny rozległych uszkodzeń w przebiegu ZZSK. ASAS preferuje ocenę mSASSS w badaniach klinicznych. Wynik mSASSS uzyskuje</p>

Wskaźnik	Definicja
	się, oceniając przednie odcinki odcinka lędźwiowego (L1-L5) i kręgosłupa szyjnego (C2-T1) w widoku bocznym. Każde miejsce otrzymuje punktację od 0 (normalne) do 3 (zespoły pomostowe), co daje łączny zakres punktów od 0 do 72. Nie ocenia kręgosłupa piersiowego. W celu walidacji skali wykorzystano 48-tygodniowe badanie z udziałem 57 chorych. W tym badaniu korelacje między obserwowanymi wynikami dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjnego były dobre ($r > 0,95$).
SPARCC MRI dla kręgosłupa	Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI, który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Pojedyncza jednostka dysko-kręgowa ma zakres punktacji od zera do 18, co daje maksymalny wynik całkowity do 414, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego. MID ustalono na poziomie 5,0 jednostek.
BASMI	Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: van der Heijde 2023, CADTH 2020a, EMA 2017

8.3.5. Łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy

Tabela 23.
Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ŁZS i łuszczycy

Wskaźnik	Definicja
Ocena aktywności choroby	
ACR	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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].</p>
PsARC	<p>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</p>

Wskaźnik	Definicja
	zmiana wyniku dla kryteriów PsARC, która ma istotne znaczenie kliniczne [CADTH 2018].
PASI	<p>Ocena nasilenia zmian łuszczykowych 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].</p> <p>Aby obliczyć wynik, niezbędne jest ustalenie rodzaju zmian skórnych, takich jak rumień, stwardnienie, grubość blaszek łuszczykowych 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].</p> <p>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].</p> <p>Skala PASI jest narzędziem zwalidowanym. Za minimalną istotną klinicznie zmianę uznaje się uzyskanie PASI75 [CADTH 2018].</p>
BSA	<p>Procentowe zajęcie powierzchni ciała przez tarczki łuszczykowe określane jest przez BSA. Wyróżniono następujące stopnie zaawansowania łuszczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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]. <p>W przypadku umiarkowanego nasilenia łuszczycy punktem odcięcia 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].</p>
DAS-28	<p>Wskaźnik DAS-28 jest narzędziem służącym do oceny nasilenia objawów choroby w danym czasie. Do jego obliczenia wykorzystuje się następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Wskaźnik DAS-28 obliczany jest na podstawie wzoru: $0,555 \times \sqrt{\text{liczba bolesnych stawów}} + 0,282 \times \sqrt{\text{liczba obrzękniętych stawów}} + 0,7 \times \ln \text{OB} + 0,0142 \times \text{ocena ogólnego stanu zdrowia przez chorego w oparciu o 100-milimetrową analogową skalę VAS.}$</p> <p>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].</p>
Ocena jakości życia	
DLQI	<p>Ocena wpływu łuszczykowego 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</p>

Wskaźnik	Definicja
	<p>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].</p> <p>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].</p>
<p>FACIT-F</p>	<p>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.</p> <p>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].</p> <p>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. <i>Fatigue Severity Scale</i>), co świadczy o jego wysokiej wewnętrznej spójności i wiarygodności testowej. Ponadto, potwierdzono również spójność kryteriów i konstrukcji walidacji [Wong 2012].</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: CADTH 2018, Włodarczyk 2012, Mease 2005, FACIT, Wong 2012, Tucker 2019, Krajewska-Włodarczyk 2012

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 łuszczycowego zapalenia stawów	25
Tabela 2. Opis objawów klinicznych występujących w przebiegu ZZSK	43
Tabela 3. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC oraz WZJG w Polsce.....	55
Tabela 4 Podsumowanie charakterystyki chorych z WZJG i ChLC – populacja europejska	57
Tabela 5. Podsumowanie zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z RZS, ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS i łuszczycą plackowatą	66
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Remsima® (infliksymab s.c.).....	77
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	89
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Remsima® i.v.....	97
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	108
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	114
Tabela 11. Skrócona charakterystyka Programów lekowych stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce	115
Tabela 12. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z reumatoidalnym zapalenie stawów	132
Tabela 13. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z ChLC.....	145
Tabela 14. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na WZJG	160
Tabela 15. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii	179

Tabela 16. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z łuszczycowym zapalenie stawów	193
Tabela 17. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na łuszczycę plackowatą	206
Tabela 18. Parametry służące do monitorowania RZS w czasie trwania leczenia	217
Tabela 19. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ChLC	219
Tabela 20. Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB	220
Tabela 21. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia WZJG	221
Tabela 22. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ZZSK	222
Tabela 23. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ŁZS i łuszczycy	224

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia RZS.....130

Rysunek 2. Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej178

11. Bibliografia

11.1. Problem zdrowotny

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Andrzejewska 2009	Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M., Linke K., Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza, Przegląd Gastroenterologiczny 2009, 4 (5): 251-255
Armuzzi 2021	Armuzzi A, Liguori G., Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review, Dig Liver Dis. 2021, 53(7):803-808
ArthAus 2019	Arthritis Australia, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, https://arthritisaustralia.com.au/types-of-arthritis/non-radiographic-axial-spondyloarthritis/ (data dostępu 23.06.2024 r.)
Azer 2022	Azer S. A., Tuma F., Infectious colitis. In StatPearls [Internet], StatPearls Publishing 2022.
Bakland 2013	Bakland G., Nossent H.C. Epidemiology of Spondyloarthritis: A Review. Curr Rheumatol Rep (2013) 15:351
Bartnik 2007	Bartnik W., Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2 (5)
BASIW 2022	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych - platforma internetowa analiz oraz danych NFZ, https://basiw.mz.gov.pl/analizy/zpa/nieswoiste-zapalne-choroby-jelit/ (data dostępu: 23.06.2024 r.)
Batko 2019	Batko B, Stajszyk M, Świerkot J, Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. Arch Med Sci. 2019 ;15(1):134-140
Baumgart 2007	Baumgart D, C., Sandborn W. J., Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies, Lancet 2007, 369: 1641-1657
Berg van den 2011	Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków, Medycyna Praktyczna 2011
Bertin 2016	Bertin P., Fagnani F., Duburcq A., i in., Impact of rheumatoid arthritis on career progression, productivity, and employability: The PRET Study. Joint Bone Spine 2016, 83 (1): 47–52
Bhosole 2006	Bhosole M. J., Kulkarni A., Feldman S. R. i in., Quality of life in patients with psoriasis, Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:35
Bożek 2016	Bożek A., Reich A., W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?, Forum Derm 2016, 2: 1,6-11
CADTH 2020a	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
Chabros 2020	Chabros P., Pietrzak A., Gągała J., i in., Psoriatic arthritis—classification, diagnostic and clinical aspects, Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(1)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (data dostępu: 22.01.2025 r.)
Coates 2017	Coates L.C., Helliwell P. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clinical Medicine 2017 Vol 17, No 1: 65-70.
Colella 2023	Colella M. F., Zizzo G., Parrino V. i in., Effectiveness and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a 52-week real-life study in an Italian cohort, Advances in Rheumatology 2023; 63(15): 1-12
Congi 2010	Congi L., Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. Clinical and Experimental Rheumatology 2010; 28: 304-310

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cross 2014	Cross M., Smith E., Hoy D. i in., The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study, <i>Ann Rheum Dis</i> 2014, 73: 1316–1322
de Koning 2017	de Koning A., Schoones J. W., van der Heijde D. i in, Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies, <i>Eur J Clin Invest.</i> 2017; 1-8
Dubinsky 2021	Dubinsky MC., Watanabe J., Molander P. i in., Ulcerative Colitis Narrative Global Survey findings: the impact of living with ulcerative colitis – patient’s and physician’s view. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2021;27:1747–1755
ECCO 2017	European Crohn’s and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Wytyczne ECCO-EFCCA dla pacjentów chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, 2017
ECCO 2018	European Crohn’s and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease, <i>Journal of Crohn’s and Colitis</i> , 2018: 17-31
Elhag 2022	Elhag DA., Kumar M., Saadaoui M. i in. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022;23(13):6966.
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
EMA 2020	EMA, Extension of indication variation assessment report, Invented name: Remsima, Procedure No. EMEA/H/C/002576/II/0082, 25 June 2020
EMA EPAR 2023	EMA, Assessment report Bimzelx, Procedure No. EMEA/H/C/005316/II/001 2023, 1-230
Fedak 2010	Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne, <i>Przegląd Lekarski</i> 2010, 67 (1)
Gawron-Kiszka 2023	Gawron-Kiszka M., Hartleb M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego–jak rozpoznawać i leczyć według aktualnych wytycznych?. <i>Lekarz POZ</i> , 9(2), 116-121.
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.
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal, <i>Nowa Med.</i> 2018, 25(3): 123-137
Głuszko 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., Reumatoidalne zapalenie stawów, <i>Reumatologia</i> 2012, 50 (2): 83–90
Gonciarz 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A., i in., Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego, <i>Lekarz POZ</i> 2017, 1-11
Gottlieb 2008	Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B., i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. <i>J AM ACAD DERMATOL</i> 2008: 58 (5)
Gudu 2018	Gudu T., Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 2018, 14(5), 405-417
Gulacsi 2015	Gulacsi L., Brodsky V., Baji P. i in., Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations, <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 2015, 11 (suppl 1): 43–52
Gwinnutt 2017	Gwinnutt J.M., Symmons D.P.M., MacGrebtor A.J. i in., Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register, <i>Arthritis & Rheumatology</i> 2017, 69 (8): 1566–1575

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Hanauer 2006	Hanauer S. B., Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities, Inflammatory Bowel Diseases 2006, 12 (1)
Hebзда 2011	Hebзда A., Szczelbłowska D., Serwin D. i in., Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie, Pediaatria i Medycyna Rodzinna 2011, 7 (2): 98-103
Husni 2017	Husni M.E., Merola J.F., Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017 Dec;47(3):351-360
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych –ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Jankowiak 2020	Jankowiak B., Kowalewska B., Krajewska-Kułak E. i in., Stigmatization and Quality of Life in Patients with Psoriasis, Dermatol Ther (Heidelb), 2020; 10:285–296
Jura-Półtorak 2011	Jura-Półtorak A., Olczyk K., Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431–438
Kamiya 2019	Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Risk Factors for the Development of Psoriasis, Int. J. Mol. Sci., 2019; 1-14
Kanikowska 2008	Kanikowska A., Michałak M., Pawlaczyk M., Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej, Nowiny Lekarskie 2008, 77,3: 195-203
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. Autoimmunity, Early Online: 1–16. 2016.
Kaszuba 2016	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A, Łuszczycyca, Dermatologia geriatryczna pod red. Kaszuby A., Szepietowskiego J., Adamskiego Z., Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
Kim 2017	Jerome D., Kim B. W., Yeung J., Diagnosis and management of psoriasis, Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien, 2017; 278-285
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 22.06.2024 r.)
Klimaszewska 2022	Klimaszewska K., Krajewska-Kułak E. Współczesne wyzwania w ochronie zdrowia. Tom VI. WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO - NIESWOISTA CHOROBA ZAPALNA JELIT. Białystok, 2022
Knutson 2003	Knutson D., Greenberg G., Cronau H., Management of Crohn's Disease - A Practical Approach, American Family Physician 2003, 68 (4): 707-714
Koligat 2014	Koligat D., Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2014
Kosińska 2006	Kosińska B., Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń, Nowiny Lekarskie 2006, 75 (4): 382-388
Krajewska-Włodarczyk 2012	Krajewska-Włodarczyk M., Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, Poznań 2012, 1-129
Louis 2020	Louis E., Ramos-Goñi J. M., Cuervo J. i in., A qualitative research for defining meaningful attributes for the treatment of inflammatory bowel disease from the patient perspective. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research, 13, 317-325
Lynch 2022	Lynch W.D., Hsu R., Ulcerative Colitis, StatPearls 2022
Łodyga 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257–296

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Menter 2008	Menter, A., Gottlieb A., Feldman R. S., i in., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol, 2008. 58(5): p. 826-50
Mierzwa 2007	Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2 (1): 22-26
Molina 2015	Molina E., del Rincon I., Restrepo J.F., i in. Mortality in Rheumatoid Arthritis (RA): factors associated with recording RA on death certificates. BMC Musculoskeletal Disorders (2015) 16:277
Mołodecky 2012	Mołodecky N., Soon I., Rabi D., Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012 Jan;142(1):46-54.e42
MP 2017	MP, Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/65977,zesztywniajace-zapalenie-stawow-kregoslupa-zzsk (data dostępu: 23.06.2024 r.)
MP 2018	Medycyna Praktyczna, Łuszczycza dotyczy nie tylko skóry, 2018 https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/aktualnosci/197721,luszczycza-dotyczy-nie-tylko-skory (data dostępu: 23.06.2024 r.)
MPZ 2020	Mapy potrzeb zdrowotnych 2019, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych, BASiW - 52_epidemiologia_MPZ2020 (mz.gov.pl) (data dostępu: 23.06.2024 r.)
NASS 2014	National Ankylosing Spondylitis Society, The treatment of axial spondyloarthritis. Best practice for the management of patients, 2014
NICE 2017	National Institute for Health and Clinical Excellence, Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management, NICE guideline, 1-33, 2017
NICE 2018	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Rheumatoid arthritis in adults: management; Clinical guideline ng100, Published: 11 July 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989 (data dostępu: 23.06.2024 r.)
Niv 2017	Niv G., Bar Josef S., Ben Bassat O. i in., Quality of life and uncertainty in Crohn's disease. Quality of Life Research 2017, 26, 1609-1616.
Ocampo 2019	Ocampo V.D., Gladman D. Psoriatic arthritis [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research 2019, 8 (F1000 Faculty Rev):1665
Ogawa 2020	Ogawa K., Okada Y., The current landscape of psoriasis genetics in 2020, Journal of Dermatological Science, 2020; 2-8
Ogdie 2015	Ogdie A., Schwartzman S., Husni M.E. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2015, 27:118-126
Ogdie 2020	Ogdie A., Coates C. L., Gladman D. D., Treatment guidelines in psoriatic arthritis, Rheumatology, 2020; 137-146
Ogólnopolski program profilaktyki	Program polityki zdrowotnej: Ogólnopolski Program Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów, Okres realizacji: 2016-2020, https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf (data dostępu: 31.01.2024 r.)
Parisi 2020	Parisi R., Iskandar Y. K. I., Kontopantelis E., i in., National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study, BMJ, 2020; 1-15
Peppercorn 2023	Peppercorn M.A., Kane S.V., Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. July 2023.
Petryszyn 2018	Petryszyn P. W., Paradowski L., Stool patterns and symptoms of disordered anorectal function in patients with inflammatory bowel diseases, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 27(6), 813-818

Odwołanie	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
Porter 2020	Porter R.J., Kalla R., Ho G.T., Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis, <i>F1000Research</i> 2020, 9(F1000 Faculty Rev):294
Protokół ZKLBCbR	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html , (data dostępu: 9.05.2024 r.)
Protokół ZKLBLP	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-luszczycy-plackowatej-protokoly-z-posiedzen,10.html , (data dostępu: 23.05.2024 r.)
PTD 2018 II	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, 2018
PTG 2023	Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M., i in. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. <i>Gastroenterology Rev</i> 2023; 18 (1): 1–42.
PTR 2007	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Reumatyzm tkanek miękkich, publikacja PTR., 2007, 1-90
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r., http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (data dostępu: 23.06.2024 r.)
Ramos 2019	Ramos G.P., Papadakis K.A., Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases, <i>Mayo Clin Proc</i> . 2019, 94(1): 155-165
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
REK 117/2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 117/2022 z dnia 1 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skyrizi (ryzankizumabum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3), 1-12
Rendon 2019	Rendon A., Schäkel K., Psoriasis Pathogenesis and Treatment, <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2019; 1-28
Ritchlin 2017	Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2017: 376;10.
Rubin 2021	Rubin D. T., Sninsky C., Siegmund B. i in., International perspectives on management of inflammatory bowel disease: opinion differences and similarities between patients and physicians from the IBD GAPPs survey. <i>Inflammatory bowel diseases</i> 2021, 27(12), 1942-1953
Rydzewska 2022	Rydzewska G., Szczepanek M., Bartnik W., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17 . (data dostępu: 23.06.2024 r)
Sanader Vucemilovic 2020	Vucemilovic Sanader A., Nujic D., Puljak L., Pain associated with psoriasis: systematic scoping review protocol, <i>BMJ Open</i> , 2020; 1-4
Schreiber 2013	Schreiber S., Panés J., Louis E. i in., National differences in ulcerative colitis experience and management among patients from five European countries and Canada: an online survey, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 7(6), 497-509
Schreiber 2022	Schreiber S, Potts Bleakman A, Dubinsky MC i in., The impact of bowel urgency on the lives of patients with ulcerative colitis in the US and Europe: Communicating Needs and

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Features of IBD Experiences (CONFIDE) Survey, UEG Journal 2022a;10(S8):653 [PO296]
Skov 2019	Skov L., Thomsen S.F., Kristensen L.E., i in. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. British Journal of Dermatology Epidemiology (2019) 180(1):100-107
Sokolik 2015	Sokolik R., Poradnik dla pacjentów – Łuszczycowe zapalenie stawów, 2015, 1-36
Stajszczyk 2020	Stajszczyk M., Władysiek M., Rutkowski J., Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne 2020; 1-36
Stajszczyk 2022	Stajszczyk M., Osiove spondyloartropatie w Polsce. Dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i HealthCare System Navigator 2022; 1-37
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, 2015, 1-24
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 23.05.2024 r.)
Swora 2012	Swora E., Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf (data dostępu: 23.06.2024 r.)
Symmons 2000	Symmons D., Mathers C., Pflieger B., The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000, http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf (data dostępu: 23.06.2024 r.)
Szczeklik 2022	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022
Szczerkowska-Dobosz 2011	Szczerkowska-Dobosz A., Rębała K., Genetyka łuszczycy – od badań serologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu, Przegł Dermatol 2011, 98: 377-383
Śliwczyński 2015	Śliwczyński, A., Raciborski, F., Kłak, A. et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. Rheumatol Int 35, 1361–1367 (2015)
Talotta 2019	Talotta R., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Masala I.F. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. Pharmacological Research 148 (2019) 104394
Targońska-Stępniać 2019	Targońska–Stępniać B., Reumatoidalne zapalenie stawów u ludzi starszych, Wiadomości Lekarskie 2019, tom 72, 9 cz I: 1676–1682
Taylor 2016	Taylor P.C., Moore A., Vasilescu R., i in., A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective, Rheumatol Int 2016, 36: 685–695
Tillett 2020	Tillett W., Merola J.F., Thaęi D., i in. Disease Characteristics and the Burden of Joint and Skin Involvement Amongst People With Psoriatic Arthritis: A Population Survey. Rheumatol Ther. 2020 Sep;7(3):617-637
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatologia 2016; supl. 1: 22-25
Tokuyama 2020	Tokuyama M., Mabuchi T., New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis, Int. J. Mol. Sci., 2020; 1-16

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Tomczyk 2010	Tomczyk M., Wełnicki M., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Refundacja terapii biologicznej pilnie potrzebna?, 2010
Trefler 2009	Trefler J., Paradowska–Gorycka A., Matyska–Piekarska E. i in., Wpływ czynników genetycznych na rozwój i ciężkość przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – część I, Pol Merk Lek 2009, XXVII, 157–160
Tsukazaki 2020	Tsukazaki H., Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. Int J Mol Sci. 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. Rheumatol Ther (2019) 6:23-32
Ungaro 2017	Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B.,i in., Ulcerative colitis, Lancet 2017, 389(10080): 1756-1770
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis, Prz Gastroenterol 2021, 16(3): 184-187
Veale 1994	Veale D., Rogers S. Fitzgerald O., Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis., Br J Rheumatol. 1994 Feb;33 (2):133-8
Wang 2023	Wang R, Li Z, Liu S, Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 BMJ Open 2023;13:e065186
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska – Szybińska D., Wojas – Pelc A., Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, Post Dermatol Alergol 2012, XXIX, 2: 123–127
Wiland 2008	Wiland P., Filipowicz-Sosnowska A., Głuszko P. i in., Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, Reumatologia 2008; 46(4):191-197
Wiland 2012	Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Postępy Nauk Medycznych, t. XXV, nr 2, 2012
Wong 2012	Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S., Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Int J Rheumatol. 2012; 2012: 839425
Yamazaki 2021	Yamazaki F., Psoriasis: Comorbidities, J Dermatol., 2021; 48:732–740
Yarlas 2018	Yarlas A., Rubin D.T., Panés J. i in., Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36® Health Survey, J Crohns Colitis 2018, 12(5):600-609
Zagórowicz 2021	Zagórowicz E., Personalizacja leczenia wedolizumabem w nieswoistych chorobach zapalnych jelit: dożylna lub podskórna postać leku w podtrzymaniu remisji, Gastroenterologia Praktyczna 2021, 3, tom XIII
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data, Pol Arch Intern Med. 2022
Zeng 2017	Zeng J., Luo S., Huang Y. i in., Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis, Journal of Dermatology 2017, 1-10
Zhao 2012	Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthritis from network and pathway analysis, BMC Systems Biology. 2012;6(Suppl 1):S4
Zhao 2021	Zhao M., Gönczi L., Lakatos P.L., Burisch J., The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020, J Crohns Colitis 2021, 15(9):1573-1587
Zimmermann-Górska 2009	Zimmermann-Górska I., Reumatologia kliniczna, tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009

11.2. Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe

Referencja	Opis bibliograficzny
AAD-NPF 2019	Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72
ACG 2019	American College of Gastroenterology, ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413
ACG/AGA 2021	Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., Lichtenstein G.R. The Guide to Guidelines in Ulcerative Colitis: Interpretation and Appropriate Use in Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology 2021; 17;4 (4)
ACR 2021	ACR, Fraenkel L., Bathon J., England B., i in., 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Arthritis Care & Research Vol. 73, No. 7, July 2021, pp 924–939
ACR/SAA/SPARTAN 2019	American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299
ADA 2010	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. Technology appraisal guidance Published: 25 August 2010, 1-72
ADA 2016	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed, Technology appraisal guidance Published: 26 January 2016, 1-88
ADA 2021	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for treating moderate rheumatoid arthritis after conventional DMARDs have failed Technology appraisal guidance Published: 14 July 2021, 1-24
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis, Gastroenterology 2020, 158:1450-1461
AGA 2021	Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E. i in., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021; 160(7):2496-2508
ANZMUSC/ARA 2024	Australia and New Zealand Musculoskeletal (ANZMUSC) Clinical Trials Network, the Australian Rheumatology Association (ARA) and Cochrane Musculoskeletal, An Australian Living Guideline for the Pharmacological Management of Inflammatory Arthritis, 2024, 1-239
ASAS-EULAR 2022	ASAS-EULAR, ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update, Ann Rheum Dis 2023; 82:19-34
ASCRS 2021	Holubar S.D., Lightner A.L., Poylin V., i in., Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum. 2021, 64(7): 783-804
AWMSG 2019	AWMSG, infliximab (Remsima SC®), https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/infliximab-remsimas-sc/ (data dostępu: 29.06.2024 r.)
BAD 2020	Smith C. H., Yiu Z. Z. N., Bale T., i in., British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. British Journal of Dermatology 2020, 183(4), 628-637.

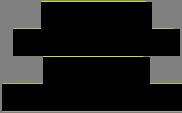

Referencja	Opis bibliograficzny
BAD 2023	Smith C.H., You Z.Z.N., Bale T., i in., British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2023: a pragmatic update, Br J Dermatol 2023; 00:1–3
BAR 2017	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance, Published: 9 August 2017, 1-25
BSG 2019	BSG, British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, Gut 2019, 68: s1-s106
BSR 2022	Tucker L., Allen A., Chandler D., i in. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. Rheumatology 2022;61:e255-e266
BSR 2023	BSR, Treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs: British Society for Rheumatology guideline scope, Rheumatology Advances in Practice 2023; 7(2): 1-4
CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation. Infliximab SC (Remsima SC). Indication: For the maintenance treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response or were intolerant to conventional therapy. Remsima SC should only be used as maintenance therapy after the completion of an induction period with intravenous infliximab. May 2024, 1-22
CADTH 2024a	CADTH Reimbursement Recommendation. Infliximab SC (Remsima SC). Indication: For the maintenance treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response or were intolerant to conventional therapy. Remsima SC should only be used as maintenance therapy after the completion of an induction period with intravenous infliximab. May 2024, 1-23
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation. Infliximab SC (Remsima SC). Indication: Rheumatoid Arthritis. Recommendation: Reimburse with Conditions. April 2021.
CAG 2019	CAG, Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17:1680-1713
CER 2016	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor Technology appraisal guidance Published: 26 October 2016, 1-29
CRA 2023	Canadian Rheumatology Association, Canadian Rheumatology Association living guidelines for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs, 2023, 1-33
ECCO 2020	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T. i in., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, J Crohns Colitis 2022, 16(1): 2-17
EULAR 2023	Gossec L., Kerschbaumer A., Ferreira R. i in., EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024 May 15;83(6):706-719.
EULAR 2022	EULAR, Smolen J.S., Landewe R., Bergstra S. i in., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update, Ann Rheum Dis 2023; 82:3–18
EuroGuiDerm 2023	Nast. A., Spuls P.I., Dressler C. i in., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris, European Dermatology Forum, 2023
Felis-Giemza 2017	Felis-Giemza A., Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z uwzględnieniem obecności czynników „złej prognozy”, Varia Medica 2017 tom 1, nr 1, strony 92–98

Referencja	Opis bibliograficzny
FIL 2021	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis Technology appraisal guidance Published: 24 February 2021,1-31
FNC 2021	Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43
FSD 2019	Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i in., French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483
Głuszko 2016	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatoidalne zapalenie stawów, Reumatologia 2016; supl. 1: 4–11
GOL 2011	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs Technology appraisal guidance Published: 22 June 2011, 1-57
GRAPPA 2021	Coates L.C., Soriano E.R., Corp N., i in. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nature Reviews. Rheumatology 2022: 18
GRKK 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., i in., Wytczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257–296
HAS 2020	Haute Autorite De Sante. REMSIMA 120 mg solution for injection in pre-filled syringe with an automatic needle guard and pre-filled pen. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 7 OCTOBER 2020
HAS 2020a	Haute Autorite De Sante. REMSIMA 120 mg solution for injection in pre-filled syringe with automatic needle guard and pre-filled pen . TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 24 JUNE 2020
HAS 2024	Haute Autorite De Sante, Adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab, anakinra, canakinumab, tocilizumab, sarilumab, bimekizumab, brodalumab, ixékizumab, sécukinumab, guselkumab, mirikizumab, risankizumab, tildrakizumab, ustékinumab, abatacept, benralizumab, mépolizumab, reslizumab, tralokinumab, dupilumab, omalizumab, tézépélumab, Biothérapies par voie sous cutanée Modification des conditions de l'inscription Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024, 1-32
HAS 2022	Haute Autorite De Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 11 JUILLET 2022, Avis version définitive modifié le 30/09/2022, 1-94
HAS 2021	Haute Autorite De Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 16 JUIN 2021 infliximab REMSIMA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie avec protège aiguille automatique et en stylo prérempli, 1-8
MP 2023	Medycyna Praktyczna, Filipowicz-Sosnowska A., Goncerz G., Reumatoidalne zapalenie stawów, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.1 . (data dostępu: 29.06.2024 r.)
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics, Infliximab (Remsima SC®), HTA ID: 20012, 03/2020
NCPE 2020a	National Centre for Pharmacoeconomics, Infliximab (Remsima SC®), HTA ID: 20042, 10/2020
NHS 2022	Jafferbhoy H., Mathew A., Wilson D., NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents and Small Molecules in Adult Patients, NHS 2022
NICE 2019	NICE, Crohn's disease: management, Clinical guideline, Published: 3 May 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2019a	National Institute for Health and Care Excellence, Ulcerative colitis: management, 2019
NICE 2020	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Rheumatoid arthritis in adults: management; Clinical guideline ng100, Published: 11 July 2018, Last updated: 12 October 2020, 1-35
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence, Managing spondyloarthritis in adults, 2021, 1- 11
OCEBM 2011	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence (data dostępu: 22.01.2025 r.)
PANLAR 2023	Bautista-Molano W., Fernandez-Avila D.G., Brance M.L., i in. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Nature Reviews Rheumatology 2023; 19; 724-727
PBAC 2022	Public Summary Document, INFLIXIMAB, Solution for injection 120 mg in 1 mL pre-filled syringe, Solution for injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen Remsima SC®, March 2022 PBAC Meeting, 1-14
PBAC 2022a	Public Summary Document, Solution for injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen; Solution for injection 120 mg in 1 mL pre-filled syringe, Remsima® SC®, November 2022 PBAC Meeting, 1-17
PBAC 2021	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting. INFLIXIMAB, Injection 120 mg in 1 mL pre-filled syringe, Injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen, Remsima®, Celltrion Healthcare Australia Pty Ltd.
PPG 2020	Torres T., Tavares Bello R., Paiva Lopes M.J., i in., Portuguese recommendations for the treatment of psoriasis with biologic therapy, Eur J Dermatol 2020; 30(6): 645-54
PTD 2020	Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., i in., Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(2)
PTG 2023	Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M., i in. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. Gastroenterology Rev 2023; 18 (1): 1–42.
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Forum Reumatol. 2021; 7(1):1-12
SAR 2017	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis Technology appraisal guidance Published: 1 November 2017, 1-25
SFR 2022	SFR, 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, Joint Bone Spine 2022; 89(3):1-34
SIR 2019	Parisi S., Bortoluzzi A., Sebastiani G., i in., The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for rheumatoid arthritis, Reumatismo, 2019; 71 (S1): 22-49
SIR 2021	Manara M., Prevete I., Marchesoni A., The Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis, Reumatismo, 2021; 73 (2): 71-88
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatologia 2016; supl. 1: 22-25
TOC 2012	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance Published: 22 February 2012, 1-56

Referencja	Opis bibliograficzny
TOF 2017	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance, Published: 11 October 2017, 1-25
UPA 2020	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Upadacitinib for treating severe rheumatoid arthritis Technology appraisal guidance Published: 9 December 2020, 1-22
UPA 2021	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Upadacitinib for treating moderate rheumatoid arthritis Technology appraisal guidance Published: 10 November 2021, 1-25

11.3. Pozostałe referencje

Referencja	Opis bibliograficzny
AHS 2016	Alberta Health Services, Partial Mayo Scoring Index Assessment for Ulcerative Colitis Activity, Version 1 – Sep 15 2016
Aletaha 2005	Aletaha D., Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08), 2017, 1-81
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy, Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2) : 126-131
	
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., The Stanford Health Assessment Questionnaire : Dimensions and Practical Applications, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1 : 20 : 1-6
CADTH 2018	CADTH Common drug review, Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz), August 2018, 1-111
EMA 2015	EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis, 20 March 2015, 1–16
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis, 2018
EMA 2023	European Medicines Agency, Assessment report Rinvoq®, EMA/113995/2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 24.06.2024 r.)
FACIT	FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue (data dostępu: 24.06.2024 r.)
Felson 1995	Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., i in. American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM 1995 (38): 6, pp 727-735
Felson 2011	Felson D.T., Smolen J.S., Wells G., i in. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Preliminary Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Arthritis Rheum. 2011 March; 63(3): 573–586
Harvey 1980	Harvey R. F., Bradshaw J. M., A simple index of Crohn's-disease activity, Lancet 1980, 1 (8167): 514
Hawker 2011	Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., Measures of Adult Pain, Arthritis Care & Research 2011, 63 (11): 240-252
Kavanaugh 2006	Kavanaugh A., Fransen J., Defining remission in psoriatic arthritis, Clin Exp Reumatol 2006, 24 (Suppl 43): S83-S87
Mease 2005	Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Tylor W.J., Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials, Ann Rheum Dis 2005, 64 (Suppl II) 49-54

Referencja	Opis bibliograficzny
Mease 2017	Mease P.J., Karki C., Palmer J.B. i in., 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</i> 2017, 44 (8): 1151-1158
Naegeli 2021	Naegeli A. N., Hunter T., Dong Y. i in., Full, partial, and modified permutations of the Mayo score: characterizing clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis patients. <i>Crohn's & Colitis</i> 2021, 360, 3(1), otab007.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease, <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 2010, 55(3): 747-753
Rozporządzenie MZ 2023	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
Smolen 2016	Smolen J.S., Kremer J.M., Gaich C.L., i in. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). <i>Ann Rheum Dis</i> 2016;0:1–7
Ustawa 2011 z późn. zm.	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.)
Van Assche 2010	Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2010, 4: 7-27
Van der Heijde 2005	van der Heijde D., Sharp J., Wassenberg S., Gladman D., Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods, <i>Ann Rheum Dis</i> 2005; 64 (suppl II): ii61-ii64
van der Heijde 2023	van der Heijde D., Deodhar A., Baraliakos X. i in., Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2023, 82(4): 515–526
Ward 2015	Ward M.M., Guthrie L.C., Alba M.I., Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity, <i>Ann Rheum Dis</i> 2015, 74: 1691–1696
Wisłowska 2006	Wisłowska M., Kalińska I., Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. <i>Problemy Lekarskie</i> 2006; 45, 2: 52–56