



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zessly (infliksymab)

we wskazaniu:

Łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.8.2020

Data ukończenia: 12 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy („nie dotyczy”).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem („nie dotyczy”) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sandoz GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sandoz GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Sandoz GmbH).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Wykaz wybranych skrótów

6-MP	6-merkaptopuryna
AAD-NPF	American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	Azatiopryna
BSA	Wskaźnik oceniający procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczykowe (ang. body surface area)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Committee on Medicinal Products for Human Use
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMARDs	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	Interleukiny
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
ŁZS	Łuszczykowe zapalenie stawów
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PASI	Skala oceniająca stopień nasilenia łuszczycy (ang. Psoriasis Area Severity Index)
PUVA	Fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. Psoralen Ultra-Violet A)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor)
WZJG	Wrzodzące zapalenie jelita grubego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Technologia wnioskowana	9
2.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
2.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	12
4. Analiza kliniczna	14
4.1. Opis metodyki.....	14
4.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	14
4.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	15
4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16
4.3.1. Badanie wtórne Zhou 2018.....	16
4.3.2. Badanie wtórne Posso-De Los Rios 2014.....	20
4.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zessly	21
5. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	23
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	26
8. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	27
9. Piśmiennictwo	31
10. Załączniki.....	34
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
10.2. Diagram selekcji badań	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

20.02.2020 r., znaki pisma: PLD.46434.6845.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Zessly (infliksymbab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg,

▪ Wnioskowane wskazanie:

Łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość brutto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (15 fiolek, 3 podania)

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.6845.2020.1.AB (data wpływu do AOTMiT 20.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zessly (infliksymab), we wskazaniu łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu Ministra Zdrowia wcześniejsze leczenie obejmowało terapie z zastosowaniem: PUVA (zła tolerancja), a także cyklosporyny, acytretyny oraz acytretyny w skojarzeniu z metotreksatem (brak skuteczności).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. produkt leczniczy Zessly jest refundowany w ramach 6 programów lekowych w tym m.in. B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (ICD-10: L.40.0)”.

Produkt Zessly, a także inne produkty zawierające infliksymab, nie są zarejestrowane w leczeniu łuszczyca krostkowej uogólnionej, tym samym wnioskowane wskazanie dla produktu Zessly stanowi wskazanie off-label.

Problem zdrowotny

Łuszczyca krostkowa uogólniona (ang. psoriasis pustulosa generalisata, ICD-10: L.40.1) jest zapalną chorobą skóry, która może zagrażać życiu i która charakteryzuje się nawracającymi epizodami pojawiania się drobnych krost zlokalizowanych na podłożu rumieniowym lub na skórze niezmienionej. Wśród typów łuszczyca krostkowej uogólnionej wyróżniamy łuszczycę krostkową typu von Zumbusch (ostra postać łuszczyca krostkowej uogólnionej), ciężką łuszczycę krostkową, dziecięco-młodzieżową postać łuszczyca krostkowej. Łuszczyca krostkowa uogólniona jest chorobą rzadką, występującą 100 razy rzadziej od łuszczyca zwyczajnej. Średnia wieku osób chorych to 34-59 lat. Według portalu orpha.net łuszczyca krostkowa uogólniona występuje u 1-9/1 000 000 osób.

Technologie alternatywne

Schematy leczenia łuszczyca krostkowej uogólnionej nie są ugruntowane, a większość wytycznych odnosi się do typów łuszczyca o częstszym występowaniu, takich jak: łuszczyca plackowata. Jedyne odnalezione wytyczne odnoszące się do leczenia biologicznego łuszczyca krostkowej uogólnionej, to amerykańskie wytyczne przygotowane przez American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation w 2019 r. Wskazują one, że w przypadku gdy standardowe leczenie jest niewystraczające w umiarkowanej do ciężkiej łuszczyca, korzyści może przynieść zastosowanie leczenia biologicznego. Wśród leków biologicznych zalecanych do stosowania w leczeniu łuszczyca krostkowej uogólnionej wymieniane są: etanercept, infliksymab, adalimumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab. Ponadto w wytycznych wymieniony jest również sekukinumab, jako lek skuteczny w leczeniu uogólnionej łuszczyca krostkowej, jednakże nie został on ujęty w głównej części rekomendacji i nie ma przydzielonej siły rekomendacji.

Leki biologiczne zalecane przez wytyczne AAD-NPF 2019, w tym również infliksymab, nie są zarejestrowane do leczenia łuszczyca krostkowej uogólnionej – są jedynie zarejestrowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyca zwyczajnej (plackowatej). W ramach niniejszego raportu jako komparatory dla infliksymabu przyjęto inne leki biologiczne zalecane w wytycznych AAD-NPF 2019 do stosowania w leczeniu łuszczyca krostkowej uogólnionej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, które odnosiły się do zastosowania infliksymabu lub infliksymabu i komparatorów w leczeniu pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną – Zhou 2018 oraz Posso-De Los Rios 2014.

Do przeglądu Zhou 2018 włączono 31 badań dotyczących układowych retinoidów, cyklosporyny, leków biologicznych i dapsonu, w tym:

- 7 badań dotyczących stosowania infliksymabu (18 pacjentów),
- 3 badania dotyczące etanerceptu (8 pacjentów),
- 2 badania dotyczące adalimumabu (5 pacjentów),
- 2 badania dotyczące ustekinumabu (5 pacjentów),
- 1 badanie iksekizumabu (5 pacjentów),
- 4 badania dotyczące sekukinumabu (7 pacjentów) i

- 1 badanie brodalumabu (12 pacjentów).

Większość dowodów (23 z 31) stanowiły opisy przypadków i serie przypadków. Sposób przedstawienia danych w przeglądzie nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, czy wszyscy pacjenci otrzymali leczenie standardowe przez leczeniem biologicznym. Przegląd Zhou 2018 miał umiarkowaną jakość (9/16 punktu w skali AMSTAR).

Z uwagi na brak ugruntowanej praktyki w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, w różnych badaniach włączonych do przeglądu Zhou 2018, dotyczących tego samego leku, sposób jego dawkowania lub częstość podawania były różne. Ponadto pomiędzy badaniami pacjenci byli w różnych stadiach zaawansowania choroby, a także zastosowano u nich uprzednio inne leczenie. Co więcej zastosowane miary efektów w badaniach były różne. Wszystkie powyższe elementy utrudniają syntetyzowanie oraz wyciąganie wniosków z wyników badań włączonych do przeglądu Zhou 2018.

Autorzy przeglądu Zhou 2018 wskazują, że dane na temat skuteczności leczenia biologicznego w ocenianym wskazaniu oparte są głównie na opisach/seriach przypadków i potrzebne są badania o lepszej jakości. Jednakże jednocześnie zaznaczają, że jest to obszar terapeutyczny z dużym potencjałem. Większość badań włączonych do przeglądu wskazuje na korzystny efekt zastosowania leczenia biologicznego w łuszczycy krostkowej uogólnionej tj. zmniejszenie się / ustąpienie zmian skórnych w ciągu kilku dni lub tygodni od wdrożonego leczenia. Autorzy wskazują również, iż obecnie nie ma żadnego leku biologicznego zarejestrowanego do stosowania w łuszczycy krostkowej uogólnionej, a terapia powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta po uwzględnieniu stopnia zajęcia skóry przez chorobę oraz czynników ryzyka.

Przegląd systematyczny Posso-De Los Rios 2014 to badanie o niskiej jakości (6/16 punktów w skali AMSTAR), do którego włączono 14 badań oceniających skuteczność terapii w łuszczycy krostkowej w populacji pediatrycznej. W ramach przeglądu Posso-De Los Rios 2014 odnaleziono wyłącznie 2 opisy przypadków dzieci z łuszczycą krostkową uogólnioną, które otrzymały infliksymab po nieskuteczności wcześniejszego leczenia standardowego. Nie zaobserwowano u żadnego pacjenta leczonego infliksymabem całkowitej lub częściowej kontroli choroby. Po niepowodzeniu terapii infliksymabem jeden z pacjentów otrzymał etanercept, a drugi etanercept i adalimumab, po których uzyskano kontrolę choroby w ciągu ok. 6-8 miesięcy. Autorzy przeglądu podkreślają, że brak jest długoterminowych badań wysokiej jakości oceniających skuteczność terapii w populacji pediatrycznej cierpiącej na łuszczycę krostkową.

Dostępne w ChPL Zessly dane wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$ osób) infliksymabu raportowanymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek są: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją i ból.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Wg prof. Joanny Narbutt populacja docelowa obejmuje około 5-15 chorych. Dane uzyskane z baz NFZ pokrywają się z estymacją eksperta, dlatego analizę wpływu na budżet przedstawiono w wariantach skrajnych, minimalnym i maksymalnym, przyjętych na podstawie opinii eksperckiej. Ponadto z uwagi na fakt, że dla większości przyjętych komparatorów nie ma danych o cenach rzeczywistych, w ramach obliczeń uwzględniono wyłącznie komparatory, dla których koszt za 1 mg można przyjąć na podstawie danych DGL (koszt rzeczywisty). Tym samym oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, które mogą być ponoszone na refundację w ramach RDTL infliksymabu (Zessly), adalimumabu i etanerceptu w populacji pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną, u których wykorzystano wszystkie refundowane technologie medyczne.

Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Zessly populacji docelowej (od 5 do 15 pacjentów) wyniesie pomiędzy [redacted] a [redacted]. Koszt ten jest [redacted] od kosztu stosowania adalimumabu (od 15,0 tys. PLN do 44,9 tys. PLN) oraz etanerceptu (od 18,4 tys. PLN do 55,3 tys. PLN).

2. Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.6845.2020.1.AB (data wpływu do AOTMiT 20.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Zessly (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg,

we wskazaniu: łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1). Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu Ministra Zdrowia wcześniejsze leczenie obejmowało terapię z zastosowaniem: PUVA (zła tolerancja), a także cyklosporyny, acytretyny oraz acytretyny w skojarzeniu z metotreksatem (brak skuteczności).

Infliksymab był wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2015 r. Agencja oceniła zasadność objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0 Łuszczyca pospolita).” Zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego. Jako argumenty negatywnej rekomendacji wskazano fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu lekowego przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, a zmiana sposobu finansowania stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu. Jednakże zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji w swoich opiniach podkreślili, iż infliksymab jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu łuszczycy plackowatej w przypadku nieskuteczności klasycznej terapii ogólnej oraz jest zalecany przez ekspertów oraz międzynarodowe i krajowe wytyczne praktyki klinicznej (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2015 z dn. 23 marca 2015 roku, Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 18/2015 z dn. 23 marca 2015 r).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r., produkt leczniczy Zessly jest refundowany w ramach 6 programów lekowych:

- B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K.50)”,
- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M.05, M.06, M.08)”,
- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L.40.5, M.07.1)”,
- B.36. „Leczenie ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M.45)”,
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L.40.0)”,
- B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K.51)”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Wyróżniamy dwa typy łuszczycy krostkowej: łuszczycę krostkową ograniczoną (dłoni i stóp) oraz łuszczycę krostkową uogólnioną.

Łuszczyca krostkowa uogólniona (ang. psoriasis pustulosa generalisata, ICD-10: L.40.1) jest zapalną chorobą skóry, która może zagrażać życiu i która charakteryzuje się nawracającymi epizodami pojawiania się drobnych krost zlokalizowanych na podłożu rumieniowym lub na skórze niezmięnionej. Krosty są jałowe, powstają w wyniku nagromadzenia leukocytów wielojądrowych w górnych warstwach naskórka.

Wśród typów łuszczycy krostkowej uogólnionej wyróżniamy:

- łuszczycę krostkową typu von Zumbusch (ostra postać łuszczycy krostkowej uogólnionej);
- ciężową łuszczycę krostkową,

- dziecięco-młodzieżową postać łuszczycy krostkowej.

Obraz kliniczny

Początek choroby objawia się gwałtownym wysiewem bardzo licznych krost z towarzyszącą podwyższoną temperaturą ciała, dreszczami, złym samopoczuciem, leukocytozą, zaburzeniem elektrolitowym i białkowym. Najczęstszą lokalizacją są fałdy pachowe, pachwinowe i podsutkowe. Mogą wystąpić również zmiany uogólnione na bardzo dużych powierzchniach. Krosty często są bardzo rozległe i w efekcie mogą zlewać się tworząc tzw. jeziora ropne (ang. lakes of pus) z wtórnym złuszczeniem. Po ustąpieniu krost, utrzymuje się przez pewien czas stan zapalny skóry lub ogniska łuszczycy zwyczajnej. Choroba przebiega z zaostrzeniami, którym towarzyszy gorączka. Czasem u pacjentów dochodzi do ciągłego rozwoju krost.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny powstania łuszczycy krostkowej nie są znane. Sugeruje się, iż patofizjologia może być zbliżona do patofizjologii innych form łuszczycy. Za czynniki mogące wywołać chorobę lub jej zaostrzenie uznaje się: stosowanie i odstawienie kortykosteroidów, ciążę, infekcje górnych dróg oddechowych, stres, niesteroidowe leki przeciwzapalne, terbinafinę, ustekinumab, leki z grupy inhibitorów TNF- α oraz metotreksat.

Epidemiologia

Łuszczycy krostkowa uogólniona jest chorobą rzadką, występującą 100 razy rzadziej od łuszczycy zwyczajnej. Średnia wieku osób chorych to 34-59 lat. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn. Bardzo rzadko występuje u dzieci (w literaturze opisano kilka przypadków). Według portalu orpha.net łuszczycy krostkowa uogólniona występuje u 1-9/1 000 000 osób.

Ogólne zasady dotyczące leczenia

Wybory terapeutyczne w łuszczycy krostkowej wynikają najczęściej z nasilenia choroby, stopnia zajęcia skóry i morfologii choroby. Łuszczycy krostkowa uogólniona, podobnie jak inne typy łuszczycy, jest trudna w leczeniu. Ciężką i rozległą chorobę prawdopodobnie najskuteczniej można wyleczyć stosując infliksymab i cyklosporynę, z uwagi na szybsze działanie tych leków. Innymi zalecanymi lekami są: adalimumab, etanercept, psolaren w połączeniu z fototerapią UVA (PUVA), miejscowe kortykosteroidy, miejscowy takrolimus lub leczenie skojarzone w przypadku odpornej choroby. W ostatnich latach pojawiły się dowody o zastosowaniu innych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, w tym nacelowanych na IL-1, IL-12/23p40 i IL-17A. Ponadto opisano również unikalne leczenie łuszczycy krostkowej uogólnionej za pomocą aferezy granulocytów i monocytów.

Rokowanie

Rokowanie jest zależne od powikłań ogólnych. Śmiertelność po wprowadzeniu retinoidów sięga ok. 2-5%. Występuje tendencja do samoistnego nawracania choroby lub nawracania przy ponownym udziale czynników wywołujących. Uogólniona łuszczycy krostkowa może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia, szczególnie u pacjenta pediatrycznego, ze względu na ryzyko pojawienia się powikłań. W jej przebiegu może dojść do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych, hipotermii, hipoalbuminemii, a w szczególnych przypadkach niewydolności mięśnia sercowego i szpiku kostnego.

Źródło: Mansouri2016, orpha.net, OT.4311.1.2018_Meladynine

2.2. Technologia wnioskowana

2.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L04AB02 Leki immunosupresyjne, inh bitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α)
Substancja czynna	Infliksymab
Wnioskowane wskazanie	Łuszczycy krostkowa uogólniona (ICD-10:L40.1)
Dawkowanie	500 mg w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni

Droga podania	Podanie dożylnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNFα), ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ).</p> <p>In vivo infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNFα, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNFα.</p> <p>U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych</p>

Źródło: ChPL Zessly, zlecenie MZ

2.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Łuszczycza</u> Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u> Produkt leczniczy Zessly w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Choroba Crohna</u> Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, 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. Leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</p> <p>Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby 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.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (dorośli, dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat)</u> Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, 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.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Zessly jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca.</p> <p>Produkt leczniczy Zessly należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

Warunki i ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p><u>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Program edukacyjny obejmuje kartę przypominającą dla pacjenta, którą pacjent powinien zachować. Celem karty jest przypominać pacjentowi o zapisywaniu dat i wyników określonych badań oraz ułatwiać mu przekazywanie szczególnych informacji o trwającym leczeniu przy użyciu produktu leczniczego osobom należącym do fachowego personelu medycznego, którzy leczą pacjenta.</p> <p><u>Karta przypominająca dla pacjenta</u></p> <p>Karta powinna zawierać kluczowe elementy wymienione w ChPL Zessly (str. 47-48).</p>
--	---

Źródło: ChPL Zessly, zlecenie MZ

3. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano opinie od 1 eksperta klinicznego. Ekspert w przesłanej opinii odniósł się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbut Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		-

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby. Uzyskaną odpowiedź przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbut Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem			X
	Jakieś problemy z chodzeniem		X	
	Brak możliwości chodzenia			
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką			X
	Jakieś problemy z samoopieką		X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się			
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności			
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności		X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności			
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu			X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort			
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia			X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie			

W opinii prof. Narbut inhibitory TNF α , w tym infliksymab, wg piśmiennictwa uznaje się za najskuteczniejszą i bezpieczną metodę leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej.

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert Prof. dr hab. Joanna Narbut Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Prof. Narbut jako najbardziej dotkliwe konsekwencje łuszczycy krostkowej uogólnionej wskazuje: ból, gorączkę, ogólne osłabienie, niedokrwistość i utratę elektrolitów. Ponadto wskazuje, że jest to przewlekła choroba zagrażająca życiu, której nawrót może nastąpić po odstawieniu leczenia.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

4. Analiza kliniczna

4.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.01.2020 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 10.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano na drodze konsensusu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z łuszczycą krostkową uogólnioną (ICD-10: L40.1) po nieskuteczności lub braku tolerancji terapii z zastosowaniem: PUVA, cyklosporyny, acytretyny oraz acytretyny w skojarzeniu z metotreksatem

Interwencja: infliksymab

Komparator: adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

4.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do raportu kwalifikowano badania wtórne z przeprowadzonym przeglądem systematycznym w co najmniej dwóch bazach piśmiennictwa medycznego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które odnosiły się do zastosowania infliksymabu lub infliksymabu i komparatorów w leczeniu pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną po nieskuteczności standardowej terapii. Charakterystykę oraz wyniki włączonych do raportu przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziałach poniżej

4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych do opracowania badań wtórnych Zhou 2018 oraz Posso-De Los Rios 2014.

Tabela 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka
<p>Zhou 2018 <i>Źródło finansowania:</i> Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego <i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Cel opracowania: Celem przeglądu było przeprowadzenie oceny istniejących dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa/tolerancji monoterapii układowych dostępnych w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE (przeszukany okres: od stycznia 1974 do 31 stycznia 2017)</p> <p>Odnalezione dowody: 31 badań pierwotnych, dotyczących układowych retinoidów, cyklosporyny, leków biologicznych i dapsonu, w tym 7 badań dotyczących stosowania infliksymabu w łuszczycy krostkowej uogólnionej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elewski 2002 – seria przypadków; • Kim 2014 – seria przypadków;

Badanie	Metodyka
	<ul style="list-style-type: none"> Trend and Kerdel 2001 – seria przypadków; Benoit 2004 – opis przypadku; Chandran and Chong 2010 – opis przypadku; Smith 2013 – opis przypadku; Torii and Nakagawa 2011 – badanie otwarte; jednoramienne kontrolnej.
Posso-De Los Rios 2014 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>brak informacji</i>	Cel opracowania: Celem badania było przeprowadzenie systematycznego przeglądu dowodów dotyczących zastosowania terapii układowych w łuszczycy krostkowej u dzieci z naciskiem na odpowiedź kliniczną i wyniki leczenia. Przeszukane bazy: PubMed, Embase (przeszukany okres: od stycznia 1982 do stycznia 2012) Odnalezione dowody: 14 badań pierwotnych dotyczących acytretyny, cyklosporyny, metotreksatu, leków biologicznych, układowych steroidów, w tym 2 badania dotyczące stosowania infliksymabu w łuszczycy krostkowej uogólnionej: <ul style="list-style-type: none"> Pereira 2006 – opis przypadku; Alvarez 2011 – opis przypadku.

Skale oceny nasilenia łuszczycy uwzględnione we włączonych badaniach

Tabela 6. Skale oceny nasilenia łuszczycy wykorzystywane we włączonych badaniach

Nazwa skali	Opis skali	Definicja poprawy
PASI	75 Służy do oceny nasilenia zmian w łuszczycy. Stopień nasilenia (osobno ocenia się wszystkie parametry) określa się jako 0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony. Wynik PASI obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszczenie, naciek zapalny.	Wyższy wynik oznacza większą poprawę. Wynik PASI 50, 75 lub 90 podaje się w liczbie lub odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w postaci odpowiednio $\geq 50\%$, 75% i 90% redukcji w punktacji PASI.
	90 Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). PASI < 10 – łuszczycyca łagodna, PASI 10-20 – łuszczycyca umiarkowana, PASI > 20 – łuszczycyca ciężka. Współczynniki odpowiedzi na leczenie, odnoszące się do skali PASI to PASI 50, 75 i 90.	
BSA	Wskaźnik BSA (ang. body surface area) określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. Przy obliczaniu wartości BSA wykorzystywana jest reguła dziewiątek. Każda z określonych lokalizacji (głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie) w przybliżeniu odpowiada 9% całej powierzchni skóry, a 1% to powierzchnia krocza.	Im wyższy wynik BSA tym wyższy stopień nasilenia łuszczycy.

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.4331.24.2019, Bożek 2016

4.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Jakość odnalezionych badań wtórnych oceniono w skali AMSTAR.

Przegląd Zhou 2018 był umiarkowanej jakości. Uzyskał on 9 punktów na 16 możliwych w skali AMSTAR. Punkty zostały odjęte m.in.: z powodu braku oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach, braku listy wykluczonych badań czy też braku wskazania źródeł finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

Badanie Posso-De Los Rios 2014 uzyskało 6 na 16 punktów w skali AMSTAR i stanowiło przeglądu niskiej jakości. Punkty zostały odjęte m.in.: z powodu braku jednoznacznego stwierdzenia, że przegląd przeprowadziło dwóch niezależnych badaczy, braku listy wykluczonych badań (uwzględniono jedynie powody wykluczenia oraz ilość wykluczonych badań), a także braku wskazania źródeł finansowania zarówno samego przeglądu systematycznego jak i poszczególnych badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Ponadto analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań pierwotnych oraz wtórnych wysokiej jakości porównujących ocenianą interwencję z komparatorami;
- odnalezione przeglądy systematyczne opierają się głównie na opisach przypadków lub serii przypadków;
- populacja w badaniach pierwotnych uwzględnionych w odnalezionych przeglądach nie w pełni odpowiada problemowi zdrowotnemu przedstawionemu w zleceniu MZ; pacjenci w badaniach pierwotnych (zarówno dotyczących ocenianej interwencji jak i komparatorów) byli w różnych stadiach zaawansowania choroby, a także poddawani byli wcześniej różnym terapiom, co utrudnia porównanie efektywności ocenianej interwencji względem komparatorów;
- w większości opisów przypadków brak jest danych długoterminowej oceny skuteczności wnioskowanej technologii oraz komparatorów;
- w badaniach pierwotnych opisanych w odnalezionych przeglądach dawkowanie infliksymabu oraz czas stosowanie leku były różne, co może mieć wpływ na wielkość osiągniętych efektów.

4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Badanie wtórne Zhou 2018

- **Infliksymab**

Infliksymab jest antagonistą czynnika martwicy nowotworów – α (TNF- α) i jest jednym z najlepiej przebadanych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej.

W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu infliksymab stosowany był w dawce od 3 do 5 mg/kg masy ciała. W każdym badaniu stwierdzono poprawę stanu zdrowia pacjentów po zastosowanym leczeniu infliksymabem.

W czasie leczenia infliksymabem zgłaszano zdarzenia niepożądane wśród których najczęściej wystąpiły: ból głowy, biegunka, wysypka, zapalenie gardła, nieżyt nosa, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły rzadko i były nimi: nawrót gruźlicy, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, rozwój autooprzeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA i toczeń układowy.

Zdaniem autorów przeglądu ze względu na fakt, że większość włączonych badań raportuje poprawę po pierwszych 24-72 godzinach od infuzji infliksymabu można wnioskować, że infliksymab jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej. Szczegóły wyników badań dotyczących infliksymabu włączonych do przeglądu zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej infliksymabem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Elewski 2002	Infliksymab w dawce 5 mg/kg m/c, infuzja w 0., 2. i 6. tygodniu	Seria przypadków: mężczyzna w wieku 39 lat i kobieta w wieku 42 lat z łuszczycą krostkową uogólnioną i wcześniejszą historią łuszczycy	Zaobserwowano poprawę w ciągu kilku dni od pierwszej infuzji. Poprawa pogłębiała się aż do całkowitego ustąpienia objawów, które utrzymało się przez 16 tygodni trwania obserwacji. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u któregokolwiek z pacjentów.
Kim 2014	Infliksymab w dawce 3 mg/kg m/c, infuzja	Seria przypadków: dwie kobiety w wieku 39 i 41 lat z długotrwałą łuszczycą krostkową uogólnioną	U obydwu pacjentek nastąpiło znaczące ustąpienie krost w ciągu 48 do 72 godzin od infuzji. Nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane.
Trend and Kerdel 2001	Infliksymab w dawce 5 mg/kg m/c, infuzja, pojedyncza dawka	Seria przypadków: 4 kolejno przyjęci pacjenci z łuszczycą krostkową uogólnioną typu von Zumbusch	W ciągu 24 godzin wszyscy pacjenci uzyskali kliniczną poprawę, popartą normalizacją wyników badań krwi, w tym leukocytów, OB i stężenia białka C-reaktywnego. Średni wynik wg zmodyfikowanej skali PASI spadł z 13 do 9 punktów.

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Benoit 2004	Infliksymab w dawce 5 mg/kg m/c, infuzja	Opis przypadku: 61-letni pacjent z 2-letnią historią łuszczycy krostkowej uogólnionej opornej na leczenie retinoidami i metotreksatem	W ciągu 72 godzin krosty całkowicie ustąpiły. Równolegle do szybkiej odpowiedzi klinicznej w badaniu histologicznym zaobserwowano silne zmniejszenie nacieku zapalnego.
Chandran and Chong 2010	Infliksymab w dawce 5 mg/kg m/c, infuzja, pojedyncza dawka	Opis przypadku: 48-letnia pacjentka z długotrwałą, 32-letnią historią opornej na leczenie łuszczycy krostkowej uogólnionej, z obecnym zaczerwienieniem skóry	W ciągu 48 godzin nastąpiła znaczna poprawa - zaobserwowano ustąpienie krost oraz znaczne zmniejszenie się rumienia. W 6. dniu od zastosowanej terapii, wcześniej podwyższone parametry laboratoryjne (leukocyty, neutrofile, enzymy wątrobowe) unormowały się.
Smith 2013	Infliksymab w dawce 5 mg/kg m/c, infuzja, pojedyncza dawka	Opis przypadku: 33-letni pacjent z łuszczycą krostkową uogólnioną typu von Zumbusch	W ciągu 24 godzin, zaobserwowano kliniczną poprawę – nastąpiło znaczne zmniejszenie erytrodermii, obrzęku, hiperkeratozy i ropnych plam. Poprawa nastąpiła również w parametrach laboratoryjnych. Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych.
Torii and Nakagawa 2011	Infliksymab w dawce 5 mg/kg m/c, infuzja w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia	Otwarte badanie jednoramienne niekontrolowane obejmujące 65 pacjentów, wśród których u 7 zdiagnozowano łuszczycę krostkową uogólnioną	W 2. i 6. tygodniu stan zdrowia wszystkich pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną zdefiniowano jako „poprawa” wg skali oceniającej nasilenie choroby „Clinical Global Impression”. Niemniej jednak 3 pacjentów przerwało leczenie – 1 pacjent wycofał zgodę, a dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Stan zdrowia 3 z pozostałych 4 pacjentów zdefiniowano jako „remisja” (ang. resolved), a jednego „poprawa”.

- **Etanercept**

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora TNF- α , które kompetycyjnie hamuje wiązanie się TNF- α z receptorami na powierzchni komórki.

W każdym z włączonych badań dotyczących etanerceptu stwierdzono poprawę stanu zdrowia pacjentów po zastosowanym leczeniu etanerceptem. Spośród 3 włączonych badań, w dwóch odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania etanerceptu, wskazując na brak zareportowanych zdarzeń niepożądanych. Zdaniem autorów przeglądu etanercept jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią. Szczegóły wyników badań włączonych do przeglądu opisano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej etanerceptem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Kamarashev 2002	Etanercept. w dawce 25 mg, iniekcje dwa razy w tygodniu	Opis przypadku: 50-letni pacjent z 15-letnią historią łuszczycy	Po dwóch tygodniach zastrzyków nastąpiła wyraźna regresja erupcji krost, jednak pozostał resztkowy rumień. Równolegle zaobserwowano wzrost poziomu interleukiny 10 (IL-10) i spadek interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 8 (IL-8) w surowicy.
Esposito 2008	Etanercept. naprzemiennie w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu podskórnie przez 48 tygodni	Seria przypadków: 6 pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną, po nieskuteczności konwencjonalnego leczenia	Wyjściowy wynik w skali PASI spadł z 18,6 punktu do 2,3 punktu. Wyniki laboratoryjne poprawiły się i ustabilizowały u wszystkich pacjentów do momentu ukończenia badania. Stabilna i długotrwała remisja utrzymywała się do końca trwania badania; nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych.
Lo Schiavo 2012	Etanercept. w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu podskórnie przez 48 tygodni	Opis przypadku: 70-letnia pacjentka z 35-letnią historią pierścieniowej łuszczycy krostkowej uogólnionej (Lapierre)	Zaobserwowano znaczną poprawę już drugiego dnia, a całkowite ustąpienie erupcji krost zaobserwowano pod koniec tygodnia. Nie zgłaszano znaczących skutków ubocznych i nie odnotowano nawrotów choroby.

- **Adalimumab**

Adalimumab jest przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α , które działa poprzez hamowanie interakcji TNF- α z receptorami na powierzchni komórki.

Jedno z dwóch włączonych do przeglądu badań (Matsumoto 2017) obejmuje pacjentów po uprzednim leczeniu infliksymabem. Wszyscy pacjenci w powyższym badaniu osiągnęli znaczną poprawę. W opisie przypadku również zaraportowano, znaczną poprawę stanu zdrowia pacjenta po zastosowanym leczeniu adalimumabem. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej adalimumabem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Zangrilli 2008	Adalimumab. w dawce 40 mg podskórnym, raz w tygodniu przez 72 tygodnie	Opis przypadku: 50-letnia pacjentka z 10-letnią historią ciężkiej opornej łuszczycy krostkowej uogólnionej	Po czterech tygodniach, zmiany krostkowe zn knęły a wynik w skali PASI zmniejszył się z 25,5 punktu do 6,1 punktu. Kliniczna remisja utrzymywała się w czasie trwania leczenia do 72. tygodnia. Żadne efekty uboczne nie zostały zaraportowane.
Matsumoto 2017	Adalimumab. w dawce 80 mg (3 pacjentów) i 40 mg (jeden pacjent) podskórnym, co dwa tygodnie	Seria przypadków: 4 pacjentów po niepowodzeniu licznych terapii układowych, w tym infliksymabem	Wszyscy pacjenci osiągnęli znaczącą poprawę zmian skórnych z zaraportowanymi minimalnymi komplikacjami.

- **Ustekinumab**

Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko interleukinie (IL)-12/23.

W obydwu badaniach: serii przypadków 4 pacjentek i opisie przypadku jednej pacjentki z chroniczną łuszczycą krostkową uogólnioną oporną na liczne terapie biologiczne pacjenci uzyskali znaczną poprawę stanu zdrowia. U wszystkich pacjentów leczenie ustekinumabem skutkowało oczyszczeniem skóry utrzymującym się przez kilka miesięcy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej ustekinumabem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Arakawa 2016	Ustekinumab w dawce 45 mg w 0. i 4. tygodniu, a następnie 90 mg co 12 tygodnie	Seria przypadków: 4 pacjentów, jeden pacjent otrzymał ustekinumab w monoterapii a 3 pacjentów w skojarzeniu z acytretyną	U wszystkich pacjentów zaobserwowano remisję choroby trwającą od 17 do 44 tygodni. Jednak u 3 pacjentów wymagane było skojarzenie z acytretyną, aby łagodzić objawy choroby w horyzoncie długoterminowym.
Storan 2016	Ustekinumab w dawce 45 mg w 0. i 4. tygodniu, a następnie 45 mg co 12 tygodni	Opis przypadku: 90-letnia pacjentka z dobrą odpowiedzią na leczenie cyklosporyną, niepowodzenie licznych terapii w osiągnięciu długoterminowych efektów	Po 4 tygodniach leczenia, skóra pacjentki była całkowicie oczyszczona i pozostała w tym stanie przez 2,5 roku obserwacji. Nie zaraportowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

- **Iksekizumab**

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko interleukinie (IL)-17A.

Skuteczność iksekizumabu w leczeniu łuszczycy oceniono w otwartym badaniu klinicznym uwzględniającym 90 pacjentów, z których 5 miało łuszczycę krostkową uogólnioną. U wszystkich pacjentów stan zdrowia poprawił się i nie zaraportowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej iksekizumabem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Saeki 2015	Iksekizumab, początkowo podawany w dawce 160 mg na tydzień, później 80 mg co 2 tygodnie przez 12 tygodni i 80 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia	Otwarte badanie kliniczne jednoramienne; włączono 5 pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną (2 kobiety i 3 mężczyzn w wieku ok. 48,2 lat – średnia)	Zaobserwowano poprawę względem wyjściowego wyniku w skali PASI już w 1. tygodniu (-6,9±3,0). Do 12 tygodnia, wynik PASI75 wyniósł 80% (4/5) a wynik PASI90 wyniósł 60% (3/5). Wszyscy pacjenci z łuszczycą krostkową uogólnioną ukończyli badanie; nie zaraportowano żadnych działań niepożądanych.

- Sekukinumab**

Sekukinumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko interleukinie (IL)-17A.

Do przeglądu Zhou 2018 włączono 4 badania oceniające skuteczność sekukinumabu. W jednym z badań sekukinumab podano po niepowodzeniu terapii brodalumabem. We wszystkich badaniach wskazano, że zastosowanie sekukinumabu wiązało się ze znaczną poprawą stanu zdrowia pacjentów. W przypadku jednego pacjenta wymagane było zwiększenie dawki/częstości podawania z uwagi na niewielki nawrót choroby przed podaniem następczej dawki.

W otwartym jednoramiennym badaniu III fazy u 3 z 4 pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną zaraportowano zdarzenia niepożądane takie jak choroba Bowena, zapalenie tkanki łącznej, uszkodzenie wątroby wywołane przez leki, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, hipoglikemia i zaburzenia czynności wątroby. Szczegóły wyników włączonych badań zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej sekukinumabem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Yeung and Valbuena 2016	Sekukinumab w dawce 300 mg tygodniowo w 0., 1., 2., 3. i 5. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie przez 6 miesięcy	Opis przypadku: 50-letni pacjent z 14-letnią historią ciężkiej łuszczycy plackowatej i ostrej łuszczycy krostkowej uogólnionej	W 6. tygodniu po ukończeniu 6-miesięcznej terapii brodalumabem, pacjent miał nawrót łuszczycy z krostkami (BSA wyniosło 32% a wynik w skali PASI 24,8 punktu). W 3. Tygodniu stosowania sekukinumabu, krostki ustąpiły całkowicie (BSA 22%, PASI 9,4 punktu) a poprawa wciąż postępowała do 6. miesiąca terapii (BSA 2% PASI 3,0 punkty).
Böhner 2016	Sekukinumab w dawce 300 mg tygodniowo w 0., 1. i 2. tygodniu a następnie co 4 tygodnie	Opis przypadku: pacjent po 50-tce z 7-letnią historią łuszczycy krostkowej uogólnionej	Nastąpiła poprawa w zmianach kostkowych w ciągu 48 godzin od przyjęcia pierwszej dawki, a całkowite ustąpienie zmian nastąpiło w 7. dniu po przyjęciu pierwszej dawki. Pomimo niewielkich nawrotów w 3.-4. dniu po przyjęciu każdej dawki, obserwowano ciągłą poprawę. Nie zaraportowano wyników długoterminowej terapii.
Imafuku 2016	Sekukinumab w dawce 150 mg raz w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4. tygodniu a następnie co 4 tygodnie	Otwarte badanie jednoramienne, obejmujące 12 pacjentów, wśród których 4 pacjentów poddano leczeniu sekukinumabem w monoterapii	Powodzenie terapii zdefiniowano zgodnie ze skalą oceniającą nasilenie choroby „Clinical Global Impression” jako „bardzo duża poprawa” lub „znaczną poprawa”. Powyższe zaraportowano u 4 pacjentów stosujących sekukinumab w monoterapii w 12. i 52. tygodniu
Polesie and Gente Lidholm 2017	Sekukinumab w dawce 150 mg co miesiąc	Opis przypadku: 44-letni mężczyzna z 34-letnią historią łuszczycy krostkowej uogólnionej i licznymi niepowodzeniami leczenia terapiami układowymi	U pacjenta zaobserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych i objawów po 3 tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki lub zwiększenie częstości podań było wymagane u pacjenta, u którego zaobserwowano niewielki nawrót choroby przed podaniem następczej dawki leku.

- Brodalumab**

Brodalumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko interleukinie (IL)-17A.

Do przeglądu włączono jedno otwarte jednoramienne badanie oceniające skuteczność brodalumabu. Wśród pacjentów objętych badaniem w 52. tygodniu obserwacji 11/12 pacjentów (91,7%) uzyskało poprawę lub remisję. Zdarzenia niepożądane raportowano rzadko, najczęściej dotyczyło zapalenia nosogardła. Szczegóły zawarto poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Zhou 2018 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej brodalumabem

Badanie	Interwencja	Metodyka, liczba i charakterystyka pacjentów	Wyniki
Yamasaki 2017	Brodalumab w dawce 140 mg w pierwszym dniu 1. i 2. tygodnia, a następnie co 2 tygodnie. U części pacjentów zwiększono dawkę do 210 mg	Otwarte badanie jednoramienne; obejmujące 12 pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną, brak wcześniejszej terapii systemowej	Powodzenie terapii zdefiniowano jako „poprawa” lub „remisja” zgodnie ze skalą oceniającą nasilenie choroby „Clinical Global Impression of Improvement” (4 punktowa skala). Poprawę lub remisję uzyskało 10/12 pacjentów (83,3%) w 12. tygodniu leczenia a w 52. tygodniu 11/12 pacjentów (91,7%). Zdarzenia niepożądane raportowano rzadko, do najczęstszych należało zapalenie nosogardła.

4.3.2. Badanie wtórne Posso-De Los Rios 2014

W badaniu Posso-De Los Rios 2014 przedstawiono dowody dla 24 pacjentów pediatrycznych, z których 22 (92%) miało uogólnioną łuszczycę krostkową. Dowody dotyczące zastosowania leczenia biologicznego przedstawiono wyłącznie na przykładzie 3 pacjentów, którzy otrzymali infliksymab po niepowodzeniu wcześniejszych terapii standardowych (tylko dwóch z nich miało uogólnioną łuszczycę krostkową). Nie zaobserwowano u żadnego pacjenta leczonego infliksymabem całkowitej lub częściowej kontroli choroby. Po niepowodzeniu terapii infliksymabem jeden z pacjentów otrzymał etanercept, a drugi etanercept i adalimumab. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 14 Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu Posso-De Los Rios 2014 dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej lekami biologicznymi

Badanie	Opis przypadku, zastosowane interwencje	Wyniki
Pereira 2006	3-letnia pacjentka z historią łuszczycy krostkowej uogólnionej od 2 miesiąca życia.* Zastosowane terapie w kolejności ich stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna; • acytretyna; • infliksymab; • infliksymab + metotreksat; • (w czasie ostrego zaostrzenia) cyklosporyna + sterydy ogólnoustrojowe + acytretyna; • etanercept. 	Brak skuteczności wielu schematów leczenia, w tym również leczenia infliksymabem w monoterapii jak i w skojarzeniu z metotreksatem. Podczas terapii infliksymabem pacjenta doświadczyła zaostrzenia łuszczycy z powodu infekcji. Nie odnotowano częściowej ani całkowitej odpowiedzi na leczenie indyksymabem. Odnotowano poprawę stanu zdrowia w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii etanerceptem. Osiągnięto kontrolę choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia etanerceptem.
Alvarez 2011	13-letnia pacjentka z łuszczycą krostkową uogólnioną od 6 miesiąca życia. Zastosowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • acytretyna; • cyklosporyna; • metotreksat; • fototerapia; • infliksymab; • etanercept; • adalimumab. 	Brak skuteczności po podaniu pierwszej dawki infliksymabu. Nie kontynuowano terapii z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych (m.in. ból w klatce piersiowej, ostra niewydolność oddechowa, duszność).* W 8. tygodniu leczenia adalimumabem uzyskano poprawę stanu zdrowia, a całkowitą remisję choroby odnotowano w 16. tygodniu leczenia. Pacjent miał nawrót choroby po 6 miesiącach. Ponownie podawano adalimumab podskórnym co tydzień przez dwa miesiące i ponownie uzyskano całkowitą remisję, trwającą do 15 miesiąca obserwacji (data odcięcia).

* uzupełniono w oparciu o tekst źródłowy

4.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zessly

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie infliksymabu związane było z możliwym wystąpieniem:

- ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego;
- zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia;
- czynnej gruźlicy;
- inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej;
- wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, u pacjentów którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV;
- żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby;
- ciężkich zakażeń i neutropenii w czasie równoczesnego podania anakinry i związku hamującego TNF α (etanerceptu);
- większego ryzyka wystąpienia zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w czasie równoczesnego podawania antagonistów TNF α i abataceptu;

Ponadto:

- nie zaleca się podawania infliksymabu z innymi lekami biologicznymi ze względu na brak wystarczających danych i zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń;
- podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani;
- względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anti-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych;
- stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré;
- stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych;
- produkt leczniczy Zessly należy ostrożnie podawać pacjentom z umiarkowaną niewydolnością serca;
- u pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii;

Działania niepożądane

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane, zawarte w ChPL Zessly, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem.

Tabela 15. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Częstość występowania	Grupa	Działania
Bardzo często ($\geq 1/10$ osób)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)
	Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok
	Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z infuzją, ból

Częstość występowania	Grupa	Działania
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ osób)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
	Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
	Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność
	Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja
	Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek
	Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatania serca
	Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa
	Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcie
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	

5. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt Zessly oraz inne produkty zawierające infliksymab dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej nie zostały zarejestrowane do leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej, stąd brak jest oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przeprowadzonej przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee on Medicinal Products for Human Use) Europejskiej Agencji Leków.

W opinii prof. Joanny Narbutt zastosowanie infliksymabu w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej daje *możliwość uzyskania trwałej remisji i powrót do zdrowia*.

6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Zessly przyjęto na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ. Zgodnie ze zleceniem 3-miesięczna terapia produktem leczniczym Zessly obejmuje 3 podania po 5 fiolek leku zawierających po 100 mg substancji czynnej (dawka jednorazowa wynosi 500 mg). Tym samym w ramach 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 1500 mg infliksymabu (15 fiolek). Dawkowanie przedstawione w zleceniu jest zatem spójne z dawkowaniem zalecanym w ChPL w leczeniu łuszczycy plackowatej (5 mg/ kg m.c. w 0., 2. i 6. tygodniu terapii).

Koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Zessly podany w zleceniu MZ wynosi ████████ PLN, a oszacowana cena brutto opakowania jednostkowego wynosi ████████ PLN i jest ████████ od ceny widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu MZ o ████████ PLN (cena hurtowa brutto produktu leczniczego Zessly wg Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. to 850,50 zł).

Z uwagi na brak ustalonego dawkowania poszczególnych komparatorów (adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu, sekukinumabu, brodalumabu) w łuszczycy krostkowej uogólnionej, co przedstawiono w rozdziale 4.3, w ramach obliczeń przyjęto schemat dawkowania jak dla łuszczycy plackowatej zgodnie z informacjami z charakterystyk produktów leczniczych zawierających powyższe substancje czynne.

Ponadto do oszacowania kosztu 3-miesięcznego stosowania refundowanych komparatorów posłużono się cenami z Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. W przypadku adalimumabu i etanerceptu z uwagi na różne ceny hurtowe brutto (CHB) poszczególnych refundowanych produktów leczniczych przyjęto uproszczone podejście przyjmując do oszacowania CHB najtańszych produktów leczniczych w przeliczeniu na mg substancji czynnej w grupach limitowych 1050.1, blokery TNF – adalimumab (produkty Hyrimoz) i 1050.2, blokery TNF – etanercept (produkty Benepali).

Zgodnie z ChPL Hyrimoz zalecana dawka adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. W związku z powyższym na 3-miesięczny czas leczenia (12 tygodni) składa się 8 ampułko-strzykawk 40 mg (2 ampułko-strzykawki w tygodniu 0., następnie 1 ampułko-strzykawka w tygodniach 1., 3., 5., 7., 9., 11). Tym samym w ramach 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 320 mg adalimumabu (8 ampułko-strzykawk po 40 mg).

Zgodnie z ChPL Benepali zalecana dawka etanerceptu u dorosłych pacjentów wynosi 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. W niniejszym opracowaniu przyjęto, że podczas 3-miesięcznej terapii etanerceptem pacjent otrzyma łącznie 13 podań po 50 mg, czyli 650 mg etanerceptu (13 ampułko-strzykawk po 50 mg).

Zgodnie z ChPL Taltz zalecana dawka iksekizumabu to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. W związku z powyższym w ramach 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 640 mg iksekizumabu (8 ampułko-strzykawk po 80 mg).

Zgodnie z ChPL Stelara zalecanym dawkowaniem ustekinumabu jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Tym samym w ramach 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 90 mg ustekinumabu (2 ampułko-strzykawki po 45 mg).

Zgodnie z ChPL Cosentyx zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. W związku z powyższym w ramach 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 2100 mg sekukinumabu (14 fiolek po 150 mg).

Zgodnie z ChPL Kyntheum zalecana dawka to 210 mg brodalumabu podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0., 1. i 2., a następnie 210 mg co 2 tygodnie. W związku z powyższym na 3-miesięczny czas leczenia (12 tygodni) składa się 8 ampułko-strzykawk leku Kyntheum (1 ampułko-strzykawka w 0., 1., 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tygodniu). Łącznie pacjent otrzyma 1680 mg brodalumabu.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt 1 mg poszczególnych leków wg Obwieszczenia MZ na 1 stycznia 2019 r. oraz adalimumabu i etanerceptu wg danych DGL z listopada 2019 r. (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, najbardziej aktualne dane). W przypadku leku Kyntheum odnaleziono informację, iż jest on dostępny w Wielkiej Brytanii, a cena za

opakowanie zawierające dwie ampułko-strzykawki wynosi 1 280,00 £². W poniższej tabeli koszt 1 mg leku Kyntheum oszacowano na podstawie średniego kursu walut³ (koszt za opakowanie 6 465,54 zł),

Tabela 16. Koszt 1 mg poszczególnych leków według najbardziej aktualnych danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz komunikatu DGL

Lek	Koszt 1 mg leku (PLN)	
	Obwieszczenie MZ (styczeń 2019)	DGL (listopad 2019)
Infiksimab (Zessly)	8,51	█ – zgodnie z danymi ze zlecenia MZ 5,24 – cena za mg infliksymabu z danych DGL
Adalimumab	25,52 (Hyrimoz)	9,35 – cena za mg adalimumabu z danych DGL
Etanercept	11,94 (Benepali)	6,14 – cena za mg etanerceptu z danych DGL
Iksekizumab	60,91 (Taltz)	brak danych
Ustekinumab	216,35 (Stelara)	brak danych
Sekukinumab	16,45 (Cosentyx)	brak danych
Brodalumabum – lek nierefundowany w Polsce	15,35 (Kyntheum)*	brak danych

* koszt brodalumabu oszacowano na podstawie ceny podanej na portalu www.mims.co.uk

Na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Zessly wynosi █ PLN i jest █ od oszacowanego na podstawie danych DGL.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt 3-miesięcznej terapii z wykorzystaniem komparatorów. Wedle danych pochodzących z komunikatu DGL, █ dla płatnika publicznego koszt 3-miesięcznej terapii związany jest ze stosowaniem adalimumabu – niecałe 3 tys. PLN (█). Trzymiesięczna terapia etanerceptem, według danych DGL, kosztuje niespełna 4 tys. PLN (█).

Analizując koszty 3-miesięcznej terapii oszacowane na podstawie cen leków z Obwieszczenia MZ oraz odnalezioną cenę dla brodalumabu, terapia lekiem Zessly jest droższa od terapii adalimumabem (Hyrimoz) i etanerceptem (Benepali) oraz tańsza od terapii pozostałymi lekami.

Ponadto warto nadmienić, że infliksymab jako jedyny z rozważanych leków biologicznych w terapii łuszczycy podawany jest we wlewie, natomiast pozostałe leki podawane są w ramach iniekcji. Tym samym koszt związany z podaniem infliksymabu może być wyższy niż w przypadku komparatorów.

Tabela 17. Koszt 3-miesięcznej terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej poszczególnymi lekami wg danych z Obwieszczenia MZ i komunikatu DGL

Lek	Koszt 3 miesięcy terapii (PLN)	
	Obwieszczenie MZ (styczeń 2019)	DGL (listopad 2019)
Infiksimab (Zessly)	12 765,00	█ – zgodnie z danymi ze zlecenia MZ 7 864,79 – koszt infliksymabu
Adalimumab	8 166,40 (Hyrimoz)	2 992,84 – koszt adalimumabu
Etanercept	7 761,00 (Benepali)	3 993,70 – koszt etanerceptu
Iksekizumab	38 982,40 (Taltz)	brak danych
Ustekinumab	19 471,50 (Stelara)	brak danych
Sekukinumab	34 545,00 (Cosentyx)	brak danych
Brodalumabum – lek nierefundowany w Polsce	25 788,00 (Kyntheum)*	brak danych

* koszt brodalumabu oszacowano na podstawie ceny podanej na portalu www.mims.co.uk

² cena leku Kyntheum; Źródło: <https://www.mims.co.uk/drugs/skin/psoriasis-seborrhoea-ichthyosis/kyntheum> [data dostępu: 12.02.2020 r.]

³ średni kurs walut z dnia 2020-02-11 (1 GBP = 5,0512 PLN); Źródło: <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html>

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Wg prof. Narbutt populacja docelowa obejmuje około 5-15 chorych. Dane NFZ przedstawione poniżej pokrywają się z estymacją eksperta, dlatego analizę wpływu na budżet przedstawiono w wariantach skrajnych, minimalnym i maksymalnym, przyjętych na podstawie opinii eksperckiej.

Tabela 18. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym w ICD-10 L40.1 (Łuszczyca krostkowa uogólniona), u których zrefundowano cyklosporynę, metotreksat, acytretynę i terapię promieniami UV (dane NFZ)

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy krostkowej uogólnionej (ICD-10 L40.1)	835	788	752	774	465 *
Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy krostkowej uogólnionej, którym zrefundowano w ramach refundacji aptecznej cyklosporynę, metotreksat i acytretynę (wszystkie 3 substancje)	28	31	35	21 *	15 *
Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy krostkowej uogólnionej, którym zrefundowano świadczenie uwzględniające naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry (Z25, 99.821) oraz w ramach refundacji aptecznej: cyklosporynę, metotreksat i acytretynę (co najmniej 1 substancję)	9	8	8	7 *	1 *
Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy krostkowej uogólnionej, którym zrefundowano świadczenie uwzględniające naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry (Z25, 99.821) oraz w ramach refundacji aptecznej: cyklosporynę, metotreksat i acytretynę (wszystkie 3 substancje)	0	0	0	0*	0*

*dane z pierwszej połowy roku

W rozdziale 6. wskazano, że rzeczywisty koszt 3-miesięcznej terapii z wykorzystaniem inhibitorów TNF α (dane z komunikatu DGL) różni się znacząco od kosztu obliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ na 1 stycznia 2019 r., co wynika z istniejących umów podziału ryzyka. Można zatem wnioskować, że rzeczywisty koszt 3-miesięcznej terapii przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko interleukinom (iksekizumabem, ustekinumabem lub sekukinumabem) jest niższy niż oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ, ale szczegóły umów podziału ryzyka nie są dostępne publicznie. W celu podniesienia wiarygodności przedstawionych obliczeń, zdecydowano o zawężeniu oszacowania wpływu na budżet do terapii z wykorzystaniem inhibitorów TNF α (infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu), przy uwzględnieniu cen rzeczywistych dla adalimumabu i etanerceptu.

Koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Zessly całej populacji pacjentów wyniesie w zależności od liczby chorych włączonych do terapii pomiędzy [REDACTED]

[REDACTED] Koszt terapii brodalumabem oszacowany na podstawie ceny z Wielkiej Brytanii jest ok. [REDACTED] wyższy od przedstawionego w zleceniu MZ kosztu lekiem Zessly.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły porównania kosztu refundacji 3-miesięcznej terapii lekiem Zessly z kosztem analogicznej terapii innymi lekami z grupy inhibitorów TNF α w populacji docelowej.

Tabela 19. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii populacji docelowej lekiem Zessly w ocenianym wskazaniu versus koszt analogicznej terapii innymi lekami z grupy inhibitorów TNF α

Koszt brutto 3-miesięcznej terapii	Infliksymab (Zessly) (koszt terapii ze zlecenia MZ), PLN	Adalimumab (koszt terapii z DGL), PLN	Etanercept (koszt terapii z DGL), PLN
5 chorych	[REDACTED]	14 964	18 432
15 chorych	[REDACTED]	44 893	55 297

8. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Psoriasis Foundation (NPF);
- British Association of Dermatologists (BAD);
- Canadian Dermatology Association (CDA);
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV);
- American Academy of Dermatology (AAD);
- European Dermatology Foundation (EDF),

Korzystano również z wyszukiwarki google oraz bazy Medline (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.02.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich, międzynarodowych oraz wytycznych dużych towarzystw/organizacji mających w swoim obszarze zainteresowań leczenie pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 odnalezione, najbardziej aktualne rekomendacje przygotowane przez American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation w 2019 r., National Institute for Health and Care Excellence w 2017 r. oraz Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w 2018 r., odnoszące się do leczenia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub łuszczycy krostkowej ogółem. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne kliniczne	
PTD 2018 (polskie) Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej <ul style="list-style-type: none"> • <i>Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. (...) Dawka terapeutyczna leku wynosi 0,3–1 mg/kg m.c./dobę. Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z PUVA (tzw. Re-PUVA) lub UVB (Re-UVB).</i> • <i>Krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie (np. hydrokortyzon) mogą być stosowane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erytrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapii innymi lekami ogólnymi.</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
Zagraniczne wytyczne kliniczne	
AAD-NPF 2019 (amerykańskie) Konflikt interesów: autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów	Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu biologicznym łuszczycy <p>U większości pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią łuszczycy istnieje możliwość dobrze kontrolować chorobę wyłącznie z zastosowaniem miejscowych leków lub fototerapii. Jednak wspomniane terapie mogą być niewystarczające dla pacjentów z łuszczycą od umiarkowanej do ciężkiej. W takich przypadkach stosowane są środki biologiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu (...), mające korzystny stosunek korzyści do ryzyka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept może być rekomendowany w monoterapii jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkowa lub erytrodermiczna) umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej (<i>siła rekomendacji B, poziom dowodów II-III</i>); • Infliksymab może być rekomendowany w monoterapii jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkowa lub erytrodermiczna) umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej (<i>siła rekomendacji C, poziom dowodów II</i>). <p>Autorzy wskazali, że istnieje wiele serii przypadków i doniesień o szybkiej odpowiedzi po zastosowaniu infliksymabu w terapii innych podtypów łuszczycy m.in.: uogólnionej łuszczycy krostkowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab może być rekomendowany w monoterapii jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z innymi podtypami (krostkowa lub erytrodermiczna) umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej (<i>siła rekomendacji B, poziom dowodów II</i>); <p>Autorzy wskazali, że w kilku seriach przypadków adalimumab okazał się skuteczny w leczeniu uogólnionej łuszczycy krostkowej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab może być stosowany w monoterapii jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z innymi podtypami (dłoni i stóp, krostkowa, erytrodermiczna) umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej (<i>siła rekomendacji C, poziom dowodów II-III</i>). Autorzy wskazali, iż istnieje wiele doniesień o skutecznym zastosowaniu ustekinumabu w leczeniu innych typów łuszczycy takich jak: erytrodermiczna, łuszczycza obrączkowata, uogólniona łuszczycza krostkowa. • Iksekizumab może być rekomendowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (<i>siła rekomendacji B, poziom dowodów I-II</i>); • Brodalumab może być stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (<i>siła rekomendacji B, poziom dowodów I-II</i>); <p>Ponadto w wytycznych wskazano, że sekukinumab jest również skuteczny w leczeniu uogólnionej łuszczycy krostkowej, jednakże nie został on ujęty w głównej części rekomendacji i nie ma przydzielonej siły rekomendacji.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A <i>Zalecenia oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta</i></p> <p>B <i>Zalecenia oparte na niespójnych dowodach lub na dowodach o ograniczonej jakości zorientowanych na pacjenta</i></p> <p>C <i>Zalecenia oparte na konsensusie, opinii eksperckiej, opisach przypadków lub dowodach zorientowanych na chorobę</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I <i>Dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta (tj. dowody oceniające punkty końcowe istotne z perspektywy pacjenta: zachorowalność, śmiertelność, złagodzenie objawów, obniżenie kosztów, jakość życia)</i></p> <p>II <i>Dowody o ograniczonej jakości zorientowane na pacjenta</i></p> <p>III <i>Inne dowody włączając: wytyczne oparte na konsensusie, opinia eksperta, opisy przypadków lub dowody zorientowane na chorobę (tzn. dowody oceniające surogatowe punkty końcowe, które mogą ale nie muszą odzwierciedlać poprawy u pacjenta)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>
<p>NICE 2012 aktualizacja 2017 (brytyjskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu łuszczycy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z uogólnioną łuszczycą krostkową lub erytrodermią powinny zostać niezwłocznie skierowane na specjalistyczną ocenę i leczenie. • Należy rozważyć acytretyna u osób dorosłych oraz w wyjątkowych przypadkach u dzieci i młodzieży z krostkową postacią łuszczycy. <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Must/must not - Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu</i></p> <p><i>Offer/refer/advise - Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażeń (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</i></p> <p><i>Consider - Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: AAD – American Academy of Dermatology, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NPF – National Psoriasis Foundation, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Łuszczycza krostkowa uogólniona jest rzadką odmianą łuszczycy. Schematy leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej nie są ugruntowane, a większość wytycznych odnosi się do typów łuszczycy o częstszym występowaniu, takich jak łuszczycza plackowata. Brytyjskie wytyczne z 2017 r. wskazują, że u pacjentów z łuszczycą krostkową należy zastosować acytretynę. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 roku również wskazują, że acytretyna jest leczeniem z wyboru u pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną. Ponadto wytyczne PTD 2018 wskazują, że w najcięższych przypadkach łuszczycy krostkowej uogólnionej należy zastosować doraźnie glikokortykosteroidy.

Jedynie wytyczne American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation z 2019 r. odnoszą się do możliwości zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej. Wytyczne AAD-NPF 2019 wskazują, że w przypadku gdy standardowe leczenie jest niewystraszające w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, korzyści może przynieść zastosowanie leczenia biologicznego. Wśród leków biologicznych zalecanych do stosowania w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej wymieniane są:

etanercept (siła rekomendacji B), infliksymbab (siła rekomendacji C), adalimumab (siła rekomendacji B), ustekinumab (siła rekomendacji C), iksekizumab (siła rekomendacji B) i brodalumab (siła rekomendacji B). Ponadto w wytycznych wymieniony jest również sekukinumab, jako lek skuteczny w leczeniu uogólnionej łuszczycy krostkowej, jednakże nie został on ujęty w głównej części rekomendacji i nie ma przydzielonej siły rekomendacji.

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

W ramach rozważanego problemu klinicznego, jako potencjalne komparatory dla infliksymbabu rozważano inne leki biologiczne zalecane do stosowania w łuszczycy krostkowej uogólnionej przez wytyczne AAD-NPF 2019. Acytretyna (zalecana przez wytyczne polskie oraz brytyjskie) nie stanowi komparatora dla infliksymbabu, gdyż jest lekiem refundowanym w Polsce w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy, opornych na leczenie. Ponadto zgodnie ze zleceniem MZ infliksymbab ma być stosowany po wykorzystaniu wszystkich refundowanych w danym wskazaniu technologii opcjonalnych, stąd jako interwencji porównawczych nie rozważano m.in.: cyklospotyny, metotreksatu i metoksalenu (w załączniku do zlecenie MZ wskazano, że wcześniej zastosowane terapie: acytretyna, metotreksat, cyklosporyna, PUVA + terapia okazały się nieskuteczne lub źle tolerowane).

Leki biologiczne zalecane przez wytyczne AAD-NPF 2019, w tym również infliksymbab, nie są zarejestrowane w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej – są jedynie zarejestrowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) i w takim wskazaniu są refundowane w Polsce (Obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Produkty lecznicze zawierające przeciwciała monoklonalne zalecane do stosowania w łuszczycy krostkowej uogólnionej przez wytyczne AAD-NPF 2019 – zakres rejestracji i refundacji w łuszczycy

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	Typy łuszczycy objęte rejestracją	Rejestracja w łuszczycy krostkowej uogólnionej	Typy łuszczycy objęte refundacją w Polsce	
Amgevita	adalimumab	umiarkowana do ciężkiej przewlekła postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych; ciężka przewlekła postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży	NIE	Pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej a bo z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymbabem.	
Kromeya			NIE		
Halimatoz			NIE		
Hefiya			NIE		
Imraldi			NIE		
Hyrimoz			NIE		
Idacio			NIE		
Humira			NIE		
Hulio			NIE		
Benepali	etanercept	łuszczycy zwykła (plackowata) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego; przewlekła, ciężka postać łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci	NIE		
Enbrel			NIE		
Erelzi			NIE		
Lifmior			NIE		
Taltz	iksekizumab	umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych	NIE		
Stelara	ustekinumab	umiarkowane do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci, młodzieży i dorosłych	NIE		
Cosentyx	sekukinumab	łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych	NIE		
Kyntheum	brodalumab	łuszczycy zwykła (plackowata) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych	NIE		Brak refundacji

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u chorych na łuszczycę krostkową uogólnioną przedstawiono w tabeli poniżej. Warto mieć na uwadze, iż w niektórych pytaniach ekspertka wskazywała również refundowane technologie medyczne.

Tabela 22. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Technologia	Ekspert Prof. dr hab. Joanna Narbut Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Nie ma leków zarejestrowanych w tej chorobie. Leki stosowane off-label. Cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, PUVA, ogólne sterydy.</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>jak wyżej</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Choroba ma ciężki przebieg. Za najskuteczniejsze uznaje się acytretynę i cyklosporynę.</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>jak wyżej</i>

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi AAD-NPF 2019, w przypadku braku skuteczności leczenia standardowego zalecane jest leczenie biologiczne: infliksymab, adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab. W ramach niniejszego raportu za komparatory infliksymabu przyjęto: adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab. Leki te podobnie jak infliksymab nie są zarejestrowane do leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej, natomiast są zarejestrowane w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Alvarez 2011	Alvarez A, C, Rodríguez-Navado I, De Argila D et al., Recalcitrant Pustular Psoriasis Successfully Treated With Adalimumab, <i>Pediatr Dermatol</i> , 28 (2), p. 195-7, 2011.
Arakawa 2016	Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. <i>JAMA Dermatol</i> . 2016;152(7):825-828.
Benoit 2004	Benoit S, Toksoy A, Bröcker EB, Gillitzer R, Goebeler M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. <i>Br J Dermatol</i> . 2004;150(5):1009-1112.
Böhner 2016	Böhner A, Roenneberg S, Eyerich K, Eberlein B, Biedermann T. Acute generalized pustular psoriasis treated with the IL-17a antibody secukinumab. <i>JAMA Dermatol</i> . 2016;152(4):482-484.
Chandran and Chong 2010	Chandran NS, Chong WS. A dramatic response to a single dose of infliximab as rescue therapy in acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch associated with a neutrophilic cholangitis. <i>Aust J Dermatol</i> . 2010;51(1):29-31.
Elewski 2002	Elewski BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2002;47(5):796-797.
Esposito 2008	Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. <i>Dermatology</i> . 2008;216(4):355-360.
Imafuku 2016	Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicentre Japanese study. <i>J Dermatol</i> . 2016;43(9):1011-1017.
Kamarashev 2002	Kamarashev J, Lor P, Forster A, Heinzerling L, Burg G, Nestle FO. Generalised pustular psoriasis induced by cyclosporin a withdrawal responding to the tumour necrosis factor alpha inhibitor etanercept. <i>Dermatology</i> . 2002;205(2):213-216.
Kim 2014	Kim HS, You HS, Cho HH, et al. Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. <i>Ann Dermatol</i> . 2014;26(6):787.
Lo Schiavo 2012	Lo Schiavo A, Brancaccio G, Puca RV, Caccavale S. Etanercept in the treatment of generalized annular pustular psoriasis. <i>Ann Dermatol</i> . 2012;24(2):233-234.
Matsumoto 2017	Matsumoto A, Komine M, Karakawa M, Kishimoto M, Ohtsuki M. Adalimumab administration after infliximab therapy is a successful treatment strategy for generalized pustular psoriasis. <i>J Dermatol</i> . 2017;44(2):202-204.
Pereira 2006	Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC et al. Anti-TNFalpha therapy in childhood pustular psoriasis. <i>Dermatology</i> 2006;213:350-352.
Polesie and Gente Lidholm 2017	Polesie S, Gente Lidholm A. Secukinumab in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case report. <i>Acta Dermatovenereol</i> . 2017;97(1):124-125.
Posso-De Los Rios 2014	Posso-De Los Rios C, Pope E, Lara-Corrales I, A Systematic Review of Systemic Medications for Pustular Psoriasis in Pediatrics, review article, <i>Pediatric Dermatology</i> 1-10, 2014.
Saeki 2015	Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2015;29(6):1148-1155.
Smith 2013	Smith N, Harms KL, Hines AC, et al. Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose infliximab. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2013;68(6):e187-e189.
Storan 2016	Storan ER, O'Gorman SM, Markham T. Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. <i>Clin Exp Dermatol</i> . 2016;41(6):689-690.
Torii and Nakagawa 2011	Torii H, Nakagawa H. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. <i>J Dermatol</i> . 2011;38(4):321-34.
Trend and Kerdel 2001	Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. <i>J Cutan Med Surg</i> . 2004;8(4):224-228.
Yamasaki 2017	Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. <i>Br J Dermatol</i> . 2017;176(3):741-751.
Yeung and Valbuena 2016	Yeung J, Valbuena V. Successful use of secukinumab in pustular psoriasis. <i>JAAD Case Rep</i> . 2016;2(6):470.
Zangrilli 2008	Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Longterm efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. <i>J Dermatol Treat</i> . 2008;19(3):185-187.

Zhou 2018	Zhou, L, L, Georgakopoulos J, R, Ighani A, Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 1–11, 2018.
Rekomendacje kliniczne	
AAD-NPF_2019	Menter A, Strober B, E, Kaplan D, H et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, 2018 by the American Academy of Dermatology, Inc. Published by Elsevier Inc.
NICE 2017	Psoriasis: assessment and management, Clinical guideline, Published: 24 October 2012, last update: September 2017. www.nice.org.uk/guidance/cg153 [data dostępu 10.02.2020]
PTD 2018	Reich A, Szepietowski J, Adamski Z i in., Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 2018/3.
Pozostałe publikacje	
Bożek 2016	Bożek A, Reich A, W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? Praca poglądowa, Forum Dermatologicum 2016, tom 2, nr 1, 6–11.
ChPL Amgevita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Benepali	Charakterystyka Produktu Leczniczego Benepali (etanercept), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx (sekukinumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel (etanercept), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi (etanercept), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Halimatoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Halimatoz (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halimatoz-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Hefiya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hefiya (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hefiya-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Hulio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hulio (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hulio-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Hyrimoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Idacio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Idacio (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idacio-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Imraldi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imraldi (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Kromeja	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kromeja (adalimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kromeja-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Lifmior	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lifmior (etanercept), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lifmior-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara (ustekinumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz (iksekizumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]

ChPL Zessly	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly (infl ksymab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zessly-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.02.2020 r.]
Obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
Orpha.net - generalized pustular psoriasis	Informacje o łuszczycy krostkowej uogólnionej ang. generalized pustular psoriasis https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19519 [data dostępu: 11.02.2020 r.]
Raport OT.4311.1.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniu: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczycy, łysienie plackowate, przyłuszczycy plackowata wielogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, ziarniniak obrączkowaty, wyprysk rąk i nóg. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.4311.1.2018. Data ukończenia: 2.03.2018.
Rekomendacja Prezesa Agencji 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r.	Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/REK/RP_18_2015_Remsima.pdf [data dostępu 10.02.2020 r.]
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2015 z dnia 23 marca 2015 roku	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/SRP/U_9_101_150323_stanowisko_27_Remsima_infliximabum_w_ref.pdf [data dostępu: 10.02.2020r.]

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 28.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	pustular psoriasis [Title/Abstract]	1316
2	Psoriasis [Title/Abstract] AND pustules [Title/Abstract]	256
3	zumbusch [Title/Abstract]	92
4	herpetiform impetigo [Title/Abstract]	6
5	Pustulosis [Title/Abstract]	2230
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3451
7	Generalized [Title/Abstract]	137285
8	#6 AND #7	1276
9	Infliximab [MeSH]	9945
10	Infliximab [Title/Abstract]	11914
11	Inflectra [Title/Abstract]	67
12	Remicade [Title/Abstract]	373
13	Renflexis [Title/Abstract]	14
14	Zessly [Title/Abstract]	3
15	Remsima [Title/Abstract]	58
16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	14458
17	#8 AND #16	45

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 28.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'pustular AND psoriasis'/exp	3240
2	'pustular AND psoriasis':ti,ab,kw	2899
3	Psoriasis:ti,ab,kw AND pustules:ti,ab,kw	537
4	zumbusch:ti,ab,kw	150
5	'herpetiform impetigo':ti,ab,kw	7
6	Pustulosis:ti,ab,kw	3183
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6189
8	Generalized:ti,ab,kw	175716
9	#7 AND #8	1999
10	Infliximab/exp	48769
11	Infliximab:ti,ab,kw	25676
12	Inflectra:ti,ab,kw	184
13	Remicade:ti,ab,kw	857
14	Renflexis:ti,ab,kw	12
15	Zessly:ti,ab,kw	3
16	Remsima:ti,ab,kw	200
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	49775
18	#9 AND #17	128

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 28.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(pustular psoriasis):ti,ab,kw	104
2	(Psoriasis):ti,ab,kw AND (pustules):ti,ab,kw	24
3	(Zumbusch):ti,ab,kw	1

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
4	(herpetiform impetigo):ti,ab,kw	0
5	(Pustulosis):ti,ab,kw	144
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	216
7	(Generalized):ti,ab,kw	12456
8	#6 AND #7	32
9	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	666
10	(Infliximab):ti,ab,kw	2470
11	(Inflectra):ti,ab,kw	18
12	(Remicade):ti,ab,kw	216
13	(Renflexis):ti,ab,kw	0
14	(Zessly):ti,ab,kw	2
15	(Remsima):ti,ab,kw	31
16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2477
17	#8 AND #16	0
18	#6 AND #16	5

10.2. Diagram selekcji badań

