

Produkt leczniczy Cosentyx®
(sekukinumab) w leczeniu łuszczycy
plackowatej [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana a Certara Company

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. Cel i metodyka	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicja problemu zdrowotnego	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznawanie	12
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.6. Leczenie – zalecenia ogólne	16
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	18
2.7.1. Dane epidemiologiczne	18
2.7.2. Wielkość populacji docelowej	19
2.7.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne	20
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	22
2.8.1. Praktyka kliniczna w Polsce: wytyczne PTD 2020 [89, 90]	22
2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	30
3. Interwencja	36
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją	36
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	39
3.1.2. Wskazanie do stosowania	39
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania	39
3.1.3.1. Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu	40
3.1.3.2. Sposób podawania	40
3.1.4. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności	40
3.1.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [13]	42
3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx®	42
4. Komparator	44
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	44
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych	47
4.2.1. Charakterystyka komparatora	47
5. Efekty zdrowotne	50
6. Rodzaj i jakość dowodów	52
7. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej	53
7.1. Analiza kliniczna	53
7.2. Analiza ekonomiczna	53
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	54
8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – PICO(S)	55
9. Załączniki	56
[Redacted]	56

9.2.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	60
9.3.	Kwestionariusze do oceny nasilenia łuszczycy oraz jakości życia osób z łuszczycą	68
9.4.	Zagraniczne wytyczne kliniczne – dodatkowe dane	73
10.	Piśmiennictwo	75
11.	Spis tabel	80
12.	Spis rysunków	81

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Poland Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

EKSPERCI KLINICZNI

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
ACE-blokery	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)
ADA	Adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AS	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. <i>ankylosing spondylitis</i>)
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
BVDD	<i>Bundesverband Deutscher Dermatologen</i> (ang. <i>Federal Association of German Dermatologists</i>)
CAD	<i>Canadian Dermatology Association</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DGKJ	<i>Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin</i> (ang. <i>German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDG	<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i> (ang. <i>German Society of Dermatology</i>)
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>)
DLQI	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DPD	<i>Deutscher Psoriasis Bund e.V.</i> (ang. <i>German Psoriasis Association</i>)
dPGA	Dynamiczna forma skali PGA (ang. <i>dynamic Physician's Global Assessment</i>)
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
█	█
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GKJR	<i>Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie</i> (ang. <i>Society for Pediatric Rheumatology</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HSV	Wirus <i>Herpes simplex</i>
IBD	Choroba zapalna jelit (ang. <i>inflammatory bowel disease</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL-17A	Interleukina 17A
IL-23	Interleukina 23
IPC	<i>International Psoriasis Council</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
kg	Kilogram
mg	Miligram

m.c.	Masa ciała
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MTX	Metotreksat
NB-UVB	Fototerapia przy udziale wąskopasmowego światła ultrafioletowego B (ang. <i>narrowband ultraviolet-B phototherapy</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPF	<i>National Psoriasis Foundation</i>
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PASI	Wskaźnik opisujący stopień nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEG	Polietylenoglikol
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PL	Program Lekowy
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUVA	Naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworu α (ang. <i>Tumor Necrosis Factor A</i>)
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SEK	Sekukinumab
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
sPGA	Statyczna forma skali PGA (ang. <i>static Physician's Global Assessment</i>)
UST	Ustekinumab
UV	Ultrafiolet
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
wg	Według
ww.	Wyżej wymienione

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx®.

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest sekukinumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx® [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA.
[REDACTED]
[REDACTED]

Oceniana interwencja jest przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A) biorącą udział w procesach zapalnych i innych procesach układu odpornościowego powodujących łuszczycę. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej [13]. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, [REDACTED] jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Cosentyx® (substancja czynna: sekukinumab; roztwór do wstrzykiwań) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w Załączniku 9.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Łuszczycą jest schorzeniem zapalnym, objawiającym się występowaniem ograniczonych, rumieniowatych wykwitów grudkowych oraz ognisk grudek łuszczycowych, pokrytych srebrzystobiałą łuską. Choroba ma przewlekły i nawrotowy przebieg z tendencją do okresów remisji i zaostrzeń [5, 75, 94]. Choć zmiany skórne stanowią podstawową manifestację kliniczną, obecnie łuszczycą, zwłaszcza o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, traktowana jest jako schorzenie ogólnoustrojowe, wiążące się nie tylko z rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów, lecz także szeregu innych następstw zdrowotnych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego [89].

Definiowanym problemem zdrowotnym jest **łuszczycza plackowata** (ang. *plaque psoriasis*) (ICD 10: L40.0), określana również łuszczycą pospolitą lub zwykłą (ang. *psoriasis vulgaris*).

Łuszczycza plackowata stanowi najczęściej występujący typ łuszczycy, notowany u 80-90% osób z łuszczycą ogółem [20, 50]. Pierwotnym wykwitem łuszczycowym jest czerwona, odgraniczona od otoczenia grudka o drobnopłatowo złuszczającej się powierzchni. Grudki zlewają się następnie w większe blaszki, tworząc ogniska łuszczycowe pokryte srebrzystymi, mocno przylegającymi łuskami, po zdrapaniu których uwidacznia się błyszcząca powierzchnia (tzw. objaw świecy stearynowej), a następnie kropelkowe krwawienie [53, 21, 91].

- **Łuszczycę grudkową** (postać kropelkowata) (łac. *psoriasis guttate*) – Objawia się zmianami skórnymi wielkości do 1 cm, występującymi na całej powierzchni ciała, a w szczególności w obrębie kończyn. Zmiany łuszczycowe zwykle ustępują samoistnie po 3–4 miesiącach. W niektórych przypadkach mogą się utrzymywać przez dłuższy czas, zwiększać swoją powierzchnię i przypominać łuszczycę plackowatą [92].

Łuszczycę liniową (łac. *linear psoriasis*) – rzadka postać łuszczycy, której zmiany widoczne są w okolicach linii Blaschki.

Łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*) – charakteryzuje się rumieniowo-wysięgowymi zmianami z obecnością drobnych, jałowych, brązowawych krost będących wynikiem gromadzenia się i rozpadu granulocytów wielojądrowych. Łuszczycza krostkowa występuje w postaci miejscowej (np. na powierzchni dłoni i stóp) lub uogólnionej, może towarzyszyć łuszczycy zwyczajnej [53, 21].

Łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*) – seronegatywne zmiany stawowe charakteryzujące się stanem zapalnym powierzchni okołostawowych, prowadzące do obrzęku, bolesności i ograniczenia ruchomości stawów [46]. Łuszczycza stawowa występuje u 5–42% pacjentów,

Erythrodermie łuszczycowej (łac. *erythrodermia psoriatica*) – objawia się uogólnionym rumieniem i złuszczeniem się całej powierzchni skóry. Rozległe zmiany mogą prowadzić do hipertermii, hipalbuminemii oraz ciężkiej niewydolności serca.

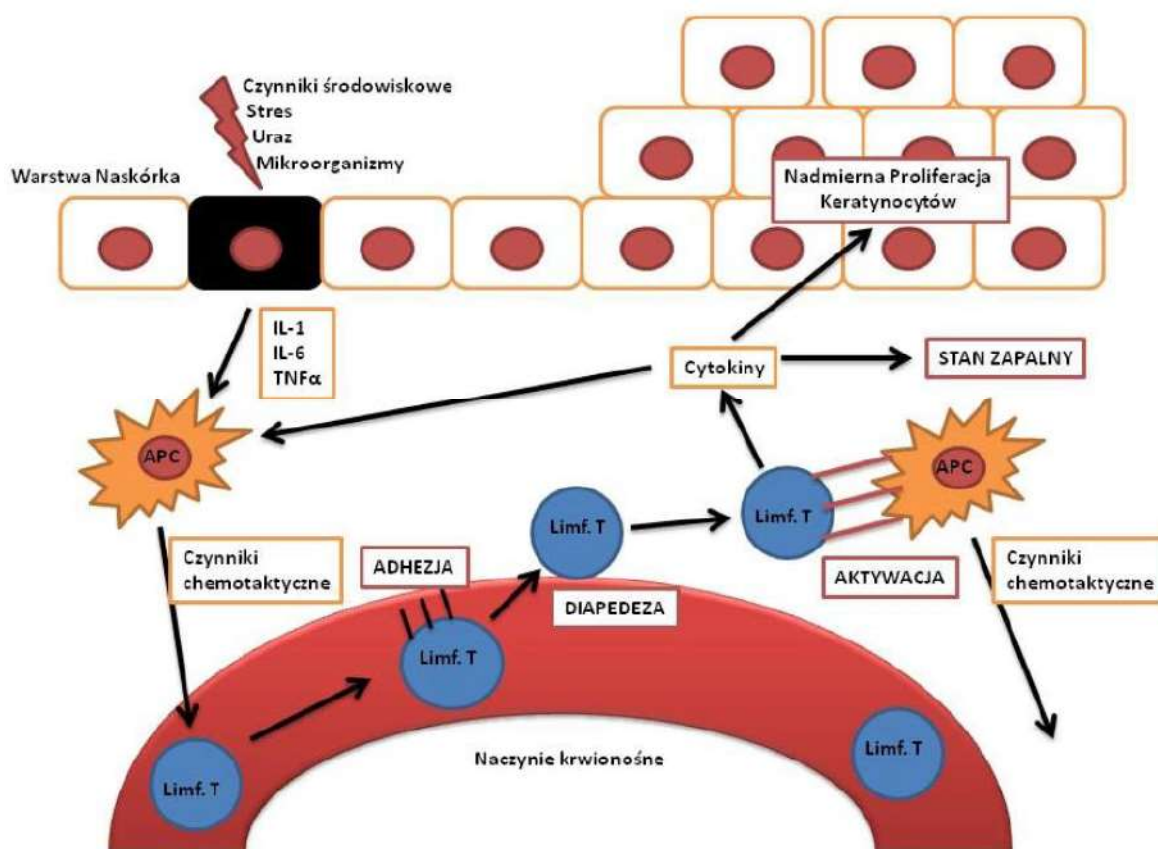
2.3. Etiologia i patogeneza

Łuszczycza jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie jednak przyczyna łuszczycy pozostaje ciągle nie w pełni poznana. Istotą procesu jest nadmierna liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony, nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów, który wyraża się zwiększoną produkcją cytokin oraz naciekiem z komórek zapalnych: limfocytów T, granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów i komórek tucznych w obrębie skóry i naskórka [53, 21]. Obraz histopatologiczny wycinka skóry zmienionej łuszczycowo ma

charakter bardzo typowy: dominująca, nasilona hiperplazja powoduje, że cały naskórek w obrębie blaszki łuszczycowej jest pofałdowany, a sople naskórkowe są wydłużone. Wyraźnie zaznaczona jest zwiększona liczba podziałów komórek warstwy podstawnej naskórka oraz warstwy kolczystej, zanik warstwy ziarnistej oraz parakeratotywna warstwa rogowa. W skórze właściwej obserwuje się natomiast poszerzenia i zniekształcenia w obrębie powierzchownego spłotu naczyniowego [53, 21, 81].

Patogeneza łuszczycy uwzględnia interakcje między różnymi typami komórek układu immunologicznego oraz cytokinami, w wyniku czego dochodzi do nadmiernego pobudzenia i rozregulowania układu immunologicznego. Reakcja jest szczególnie nasilona u osób predysponowanych genetycznie i jest związana z nasileniem pierwotnej i wtórnej odpowiedzi immunologicznej [81]. Szczegóły głównych zależności pomiędzy czynnikami patogenetycznymi skutkującymi wystąpieniem łuszczycy przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1 Patogeneza zmian łuszczycowych [81]



Jak dotąd nie poznano w pełni mechanizmu prowadzącego do wyżej opisanych patologii w skórze chorych na łuszczycę. Przy czym na rozwój tych zmian, jak wspomniano wcześniej, mają niewątpliwy wpływ czynniki genetyczne [53]. Wyróżnia się 2 typy łuszczycy:

- **typ I** – (młodzieńczy, dziedziczny – dziedziczenie autosomalne dominujące) choroba rozpoczyna się zwykle w młodym wieku, przed 40. rokiem życia, występuje częściej wśród członków rodziny oraz charakteryzuje się ciężkim przebiegiem oraz skłonnością do zmian erythrodermicznych. Ten typ związany jest z obecnością antygenu HLA-Cw6 u około 80% chorych. Odmiana ta stanowi około 75% przypadków łuszczycy zwykłej;
- **typ II** – (u dorosłych, sporadyczny) choroba ujawnia się po 40 r.ż. (najczęściej między 50 a 70 rokiem życia). Przy tej odmianie rzadziej stwierdza się łuszczycę u innych członków rodziny, a przebieg

choroby jest łagodniejszy. Antygen HLA-Cw6 obecny jest tylko u 15% chorych. Postać ta stanowi około 25% przypadków łuszczycy zwykłej [53, 81, 52, 54].

Czynniki predysponujące do wystąpienia łuszczycy

Czynniki prekursorowymi warunkującymi powstawanie zmian łuszczycowych mogą być między innymi: bardzo silny stres psychiczny, uraz, ostra infekcja – głównie zakażenia wywołane przez *Streptococcus species*, zabieg operacyjny, zmiany hormonalne, a także nadużywanie alkoholu, palenie papierosów czy zażywanie niektórych leków. Na przebieg i nasilenie zmian skórnych mogą wpływać czynniki genetyczne, behawioralne i środowiskowe [50].

U chorego predysponowanego genetycznie dochodzi do pierwszego wysiewu choroby i kolejnych nawrotów najczęściej pod wpływem czynnika spustowego, endogennego lub egzogennego [53].

➤ Czynniki endogenne

1. Infekcje – wysiewy łuszczycy często obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła lub górnych dróg oddechowych. Istniejące ogniska bakteryjne mogą prowokować nie tylko pierwszy rzut choroby, ale także stymulować jej kolejne nawroty. W szczególności należy zwrócić uwagę na potencjalne źródła ognisk zapalnych (migdałki, zatoki, zęby, układ moczowo-płciowy). Również układ HLA prawdopodobnie może przyczynić się do ujawnienia się łuszczycy.

2. Leki – do leków mogących wywołać zmiany łuszczycowe zaliczono pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, β -blokery, ACE-blokery, niektóre leki przeciwsteroidowe i substancje biologiczne czynne (interferony lub interleukiny). Nagłe odstawienie steroidoterapii ogólnej może przyczynić się do rozwoju łuszczycy krostkowej.

3. Czynniki psychogenne – istotną rolę w wysiewie zmian łuszczycowych odgrywa stres psychiczny. Badania naukowe potwierdzają silną zależność pomiędzy stanem ośrodkowego układu nerwowego, a przebiegiem łuszczycy. Za związkiem z układem nerwowym przemawia wykazanie zwiększonej liczby receptorów dla substancji P-neuropeptydu wytwarzanego w nerwach czuciowych skóry [53, 85].

4. Czynniki endokrynne – wahania hormonalne spotykane w ciąży lub w okresie menopauzy, hipokalcemia mogą indukować zmiany łuszczycowe [53].

5. Dieta, alkohol, papierosy – wpływ diety na przebieg choroby u każdego chorego jest indywidualny. Istnieją jednak doniesienia o ustępowaniu zmian łuszczycowych pod wpływem diety ubogobiałkowej, diety opartej na rybim oleju, oliwie z oliwek oraz związanej z przyjmowaniem świeżych owoców i warzyw. Nadmierne spożywanie alkoholu może być częstą przyczyną nawrotów choroby. Okres abstynencji wyraźnie poprawia stan dermatologiczny. Palenie papierosów może wpływać na łuszczycę na różne sposoby: przez zmiany morfologiczne i funkcjonalne granulocytów wielojądrowych, przez aktywację reaktywnych form tlenu, co prowadzi do nasilenia reakcji zapalnej w skórze [53].

➤ Czynniki egzogenne

Do czynników środowiskowych, które mogą prowokować wystąpienie łuszczycy zalicza się m.in.: promieniowanie UV, oparzenia, ekspozycję na substancje toksyczne oraz dermatozy zapalne (np. ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty) [53].

➤ Immunologiczne podłoże choroby

Kluczową rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa interakcja pomiędzy aktywnymi limfocytami T, a keratynocytami, która powoduje nadmierną ich proliferację i wytworzenie stanu zapalnego [53].

2.4. Rozpoznawanie

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) [89] rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, wyprostne powierzchnie łokci i kolan, okolica krzyżowo-lędźwiowa, paznokcie). W wielu przypadkach typowa lokalizacja oraz morfologia zmian chorobowych pozwalają na dokonanie rozpoznania bez dodatkowych narzędzi diagnostycznych. Wskazane jest wówczas pobranie wycinka skóry ze zmiany chorobowej i histologiczna weryfikacja rozpoznania. Typowymi cechami histologicznymi łuszczycy są parakeratoza, utrata warstwy ziarnistej, skupiska neutrofilów w naskórku, wydłużenie brodawek skóry czy okołonaczyniowe nacieki z neutrofilów. Dermoskopia, jako narzędzie diagnostyczne, może być pomocna w niektórych przypadkach, zwłaszcza w łuszczycy skóry głowy (trichoskopia) i paznokci (onychoskopia). W badaniu dermatoskopowym ognisk łuszczycowych widoczne są równomiernie rozmieszczone naczynia punkcikowate, czerwone globulki, poskręcane, kłębuszkowate naczynia odpowiadające rozszerzonym i wydłużonym naczyniom włosowym [89, 49, 22, 83].

W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę lojotokowe zapalenie skóry, zakażenia grzybicze skóry gładkiej, skórną postać toczenia rumieniowatego układowego, wyprysk, liszaj płaski, łupież różowy, przedinwazyjną postać raka kolczysto-komórkowego oraz liszaj przewlekły prosty. Rzadko zachodzi konieczność badania biopsyjnego, a jego wynik może być niediagnostyczny [5].

Ocena nasilenia zmian skórnych

Do chwili obecnej nie ma pełnej zgodności w sprawie podziału łuszczycy zwykłej w zależności od ciężkości choroby, choć w ostatnich latach utrwaliła się tzw. **reguła dziesiątek**, zgodnie z którą za łuszczycę łagodną uznaje się te przypadki choroby, w których **zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni skóry** (ang. *Body Surface Area*, BSA <10%) i ich nasilenie określone wskaźnikiem PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) **nie przekracza 10 pkt**, a negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów oceniony według wskaźnika DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) **jest mniejszy niż 10 pkt. Spełnienie jednego kryterium (czyli BSA \geq 10% lub PASI \geq 10 pkt, lub DLQI \geq 10 pkt) upoważnia do rozpoznania łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**. Ocenę ciężkości łuszczycy można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA, szczególnie w przypadku chorych, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI albo odmawiają jego wypełnienia [89, 50].

Punktację w skali PASI oblicza się na podstawie pomiaru obszaru zmian chorobowych, zajmujących daną powierzchnię ciała (głowy, tułowia, dolnych i górnych kończyn) oraz stopnia ciężkości choroby [8, 36, 63]. Wartość PASI jest sumą wskaźników obliczonych osobno dla 4 obszarów skóry przyjmując, że [Załącznik 9.3]:

- kończyny dolne (*legs*) zajmują 40%;
- tułów (*body*) zajmuje 30%;
- kończyny górne (*arms*) zajmują 20%;
- głowa (*head*) zajmuje 10%.

Dla każdego obszaru z osobna ocenia się jego powierzchnię objętą procesem chorobowym uzyskując punktację (wskaźnik) w zakresie od 0-6 [8, 36, 63, 94].

Tabela 1. Ocena powierzchni ciała objętej łuszczycą a wskaźnik 0-6 w celu obliczania PASI [Załącznik 9.3]

Obszar (A – area)	0%	< 10%	≥10 do <30%	≥30 do <50%	≥50 do <70	≥70 do <90%	≥90%
Punktacja	0	1	2	3	4	5	6

Dla każdego obszaru z osobna dokonuje się oceny stopnia zaawansowania trzech objawów chorobowych: rumienia (E), nacieku (I) oraz nawarstwienia się łuski (D) w skali od 0-4 oceniającej nasilenie zmian skórnych (gdzie 0 to brak, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 - bardzo nasilony).

Następnie oblicza się wskaźniki dla poszczególnych obszarów skóry i sumuje wg wzorów, gdzie A oznacza procent zajętej powierzchni skóry (szczegóły przedstawiono w Załączniku 9.3):

$$(E_{\text{head}} + I_{\text{head}} + D_{\text{head}}) \times A_{\text{head}} \times 0,1 = \text{Total}_{\text{head}}$$

$$(E_{\text{arms}} + I_{\text{arms}} + D_{\text{arms}}) \times A_{\text{arms}} \times 0,2 = \text{Total}_{\text{arms}}$$

$$(E_{\text{body}} + I_{\text{body}} + D_{\text{body}}) \times A_{\text{body}} \times 0,3 = \text{Total}_{\text{body}}$$

$$(E_{\text{legs}} + I_{\text{legs}} + D_{\text{legs}}) \times A_{\text{legs}} \times 0,4 = \text{Total}_{\text{legs}}$$

$$\text{PASI} = \text{Total}_{\text{head}} + \text{Total}_{\text{arms}} + \text{Total}_{\text{body}} + \text{Total}_{\text{legs}}$$

Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany), czyli im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe [8, 63, 94]. Współczynniki wywodzące się ze skali PASI to PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%.

Według dostępnej literatury PASI jest skalą wiarygodną, cechującą się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością oraz dobrze koreluje z *Self-Administered* PASI (SAPASI), czyli odpowiednikiem PASI oszacowanym przez samego pacjenta. Mimo iż PASI jest powszechnie stosowaną skalą, posiada pewne ograniczenia. Jednakową wartość przypisuje zmianom zlokalizowanym w okolicach takich jak twarz, dłoń, stopy, narządy płciowe oraz mniej istotnym z punktu widzenia pacjenta, np. plecy. Nie uwzględnia wpływu choroby na jakość życia pacjentów, współwystępowania subiektywnych dolegliwości pacjenta. Jest trudna w interpretacji, ponieważ zależność między wynikiem PASI, a nasileniem choroby jest nieliniowa. Na przykład wzrost zajęcia powierzchni z 9% do 10% przy niezmiennych pozostałych parametrach powoduje aż dwukrotny wzrost PASI. Jest mało wrażliwa na zmiany w przypadku zajęcia niewielkiej powierzchni skóry, co może zaburzać ocenę skuteczności leczenia. Nie ma także zastosowania w ocenie innych postaci łuszczycy, w tym łuszczycy erytrodermicznej, czy krostkowej. Jej górna granica jest jedynie teoretyczna. Mimo swoich ograniczeń skala PASI jest nadal „złotym standardem” w ocenie nasilenia łuszczycy stosowanym przez dermatologów zarówno w codziennej praktyce jak i w badaniach klinicznych [8].

Wskaźnik BSA określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. Przy obliczaniu wartości BSA wykorzystywana jest reguła dziewiątek, która była pierwotnie stosowana w szacowaniu powierzchni oparzeń. 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. Inna metoda oceny powierzchni zmian skórnych zakłada, że powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1% całej powierzchni skóry. Wyniki badań wykazały, iż BSA jest znacznie zawyżana, w szczególności w przypadku łagodnej choroby i braku doświadczenia w stosowaniu tej skali. BSA (ang. *Body Surface Area*) nie powinna być stosowana jako jedyna skala do oceny stopnia nasilenia łuszczycy, ponieważ nie uwzględnia morfologii zmian łuszczycowych [8].

Wspomniany powyżej kwestionariusz DLQI jest najpowszechniej stosowaną skalą oceniającą jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde z pytań: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” jest punktowana odpowiednio od 0 do 3. Ostateczny wynik DLQI

jest sumą punktów. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0–1 — bez wpływu choroby na jakość życia, 2–5 — nieznacznie obniżona jakość życia, 6–10 — umiarkowanie obniżona jakość życia, 11–20 — mocno obniżona jakość życia, 21–30 — bardzo mocno obniżona jakość życia [8].

W Załączniku 9.3 zamieszczono przykładowe arkusze oceny zaawansowania łuszczycy dla ww. skal [77, 78, 79, 39].

Dodatkowo w praktyce klinicznej do oceny nasilenia procesu chorobowego w łuszczycy plackowatej stosuje się również skalę PGA (ang. *Physician's Global Assessment*), a także kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form Healthy Service*). Wykorzystanie tych narzędzi pozwala na w miarę obiektywne określenie stopnia nasilenia łuszczycy, jako procesu o łagodnym, średnim bądź ciężkim przebiegu [62, 8].

Skala PGA, czasami nazywana *Investigator's Global Assessment* (IGA), jest najczęściej stosowana wraz z PASI i BSA w badaniach klinicznych. Jest to zazwyczaj 5-, 6- lub 7-stopniowa skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku w kategoriach: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone. Skala nie uwzględnia powierzchni i lokalizacji zmian skórnych. Istnieją dwie formy PGA — statyczna (ang. *static Physician's Global Assessment*, sPGA) służąca do jednorazowej oceny w momencie badania i dynamiczna (ang. *dynamic Physician's Global Assessment*, dPGA) stosowana w celu określenia poprawy zmian po zastosowanym leczeniu przez porównanie do początkowej, wyjściowej oceny. Ocena skuteczności leczenia za pomocą PGA jest wyrażona 2-stopniową redukcją w wyniku PGA lub uzyskaniem wyniku „bez zmian” lub „prawie bez zmian” (PGA 0 lub 1) [8]. Ograniczenia w stosowaniu PGA wynikają z występowania wielu wersji tej skali, a tym samym trudności w porównywaniu wyników różnych badań klinicznych oraz braku możliwości określenia małych zmian w nasileniu łuszczycy [8].

Znanych jest jeszcze kilka innych skal służących do oceny nasilenia procesu chorobowego w łuszczycy, m.in.: *Simplified Psoriasis Index*, *Salford Psoriasis Index*, *Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index*, *Lattice System Physician's Global Assessment*, *Simplified Psoriasis Area Severity Index*, *Psoriasis Assessment Severity Score*, *Psoriasis Log-based Area and Severity Index*, *Psoriasis Exact Area and Severity Index*, *Copenhagen Psoriasis Severity Index*, *National Psoriasis Foundation Psoriasis Score* [50, 8]. Nie znalazły one praktycznego zastosowania co zgodne jest z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [89] oraz Konsensusem Europejskim [61].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Łuszczycą, jak wspomniano wyżej, jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, uwarunkowaną genetycznie, cechującą się wzmożoną proliferacją keratynocytów, zaburzonym różnicowaniem komórek naskórka, wzmożoną angiogenezą oraz zaburzeniami immunologicznymi [81].

Wykwitem pierwotnym w łuszczycy zwykłej jest drobna grudka, która rozszerzając się obwodowo, tworzy rumieniowo-złuszczającą blaszkę łuszczycową, pokrytą różnej grubości warstwą srebrzystej łuski. W typowym obrazie zmiany chorobowe, jak zwrócono uwagę wcześniej, zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan i wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolicy krzyżowej. Łuszczycą może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała, włączając narządy płciowe zewnętrzne, okolice odbytu i szparę międzypośladową. Ze względu na morfologię zmian skórnych wyróżnia się następujące podtypy łuszczycy zwykłej:

- a) łuszczycą wysiewną — liczne drobne grudki wysiane na całej powierzchni skóry, podtyp bardzo charakterystyczny dla pierwszego wysiewu choroby, zwłaszcza po infekcji streptokokowej;
- b) łuszczycą monetowatą — powstaje, gdy pojedyncze grudki zlewają się w większe ogniska wielkości i kształtu monet;

- c) łuszczycy geograficznej – mniejsze wykwity łączące się ze sobą, tworzą duże powierzchnie chorobowo zmienionej skóry o nieregularnych kształtach, przypominających zarysy kontynentów;
- d) łuszczycy obrączkowej – czasami obwodowemu szerzeniu się wykwitów towarzyszy centralne ich ustępowanie, tak więc obwód (często poprzerwany) daje obraz obrączki;
- e) łuszczycy wysiękowej – przy lokalizacji zmian w okolicach wyprzeniowych dominującym objawem jest nasilony stan zapalny z wysiękiem, zazwyczaj bez charakterystycznego złuszczenia [53].

Zmiany łuszczycowe mogą zajmować rozległe powierzchnie skóry. Obraz kliniczny zmian łuszczycowych może być zróżnicowany w zależności od odmiany łuszczycy. Najczęściej spotykaną odmianą choroby jest łuszczycy plackowata, gdzie zmiany skórne występują w postaci rumieniowatych ognisk grudek łuszczycowych o kształcie owalnym, pokrytych nawarstwieniami łusek o zabarwieniu srebrzystobiałym. Wysiew zmian łuszczycowych przebiega stopniowo, zmiany chorobowe ustępują i nawracają zarówno samoistnie jak i pod wpływem czynników wyzwalających [5].

Łuszczycy jest schorzeniem, które może wpływać niekorzystnie na poczucie własnej wartości. Oprócz wyglądu zewnętrznego chorego, ilość czasu wymagana do utrzymania rozległych powierzchni skóry ciała oraz skóry owłosionej głowy w zadowalającym stanie klinicznym oraz utrzymania odzieży w należytej czystości może w istotny sposób wpływać na obniżenie jakości życia pacjenta [5].

[REDACTED]

Choroby współistniejące i rokowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łuszczycowe zapalenie stawów dotyczy do około 10–30% pacjentów z łuszczycą, pojawiając się średnio po 10 latach od rozpoczęcia choroby. Łuszczycza rzadko prowadzi do zgonu, jednak w bardzo ciężkich postaciach — krostkowej i erythrodermicznej — może on nastąpić wskutek uogólnionej infekcji organizmu czy też powikłań chorób sercowo-naczyniowych [68].

Stwierdzono, że u pacjentów cierpiących na łuszczycę znacznie częściej niż w populacji ogólnej występują rozmaite choroby narządów wewnętrznych[81, 68]. Łuszczycza predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów, lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego [89].

2.6. Leczenie – zalecenia ogólne

[REDACTED]

[REDACTED] W wyborze schematu terapii należy uwzględnić wiele czynników, m.in.:

[REDACTED]

- podtyp kliniczny łuszczycy,
- nasilenie choroby (używając skal, np. BSA, PASI),

- lokalizację zmian łuszczycowych,
- jakość życia pacjenta z łuszczycą
- choroby współistniejące,
- stosowane wcześniej schematy terapeutyczne,
- preferencje pacjenta,
- koszty leczenia,
- płeć pacjenta,
- współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów,
- uprawianie sportu czy intensywny wysiłek fizyczny [49].

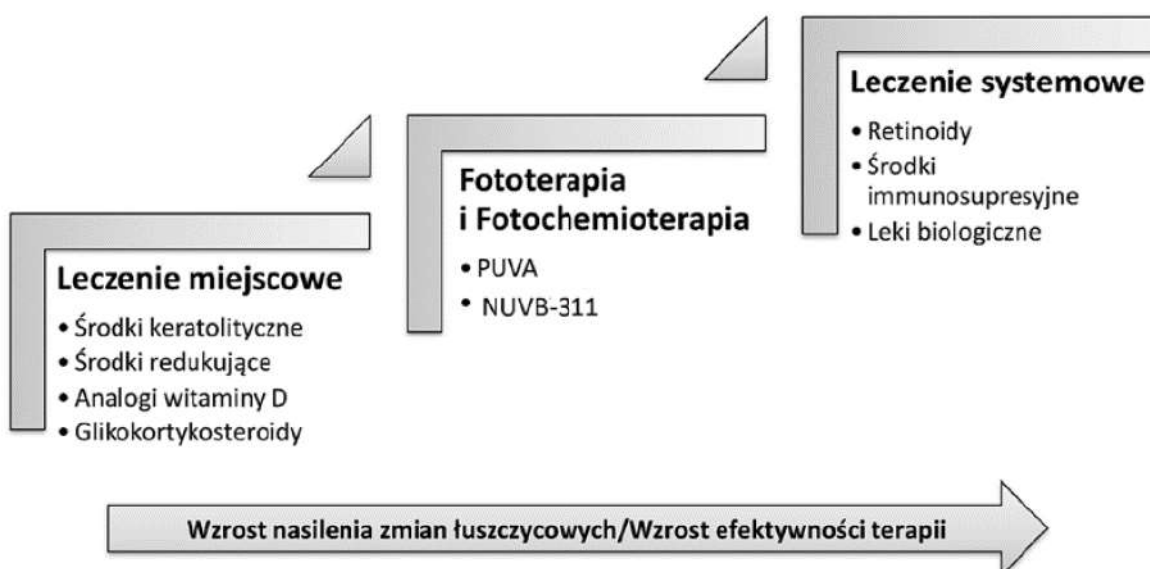
W tabeli wskazano zalecenia ogólne w zakresie leczenia łuszczycy.

Tabela 2. Leczenie w zależności od nasilenia choroby – zalecenia ogólne PTD 2020 [89]

Łuszczycyca zwykła o nasileniu łagodnym	Łuszczycyca zwykła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie łuszczycy zwykłej o nasileniu łagodnym ustala się, gdy pacjent we wszystkich następujących wskaźnikach: PASI, BSA i DLQI, uzyskuje nie więcej niż 10 pkt. • Pacjent może być leczony jedynie lekami miejscowymi. • W pewnych sytuacjach celowe może być dołączenie fototerapii lub leków ogólnych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI, pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt. • Pacjent powinien otrzymać fototerapię lub leczenie ogólne, a leczenie miejscowe ma znaczenie wspomagające.

Natomiast na poniższym rysunku przedstawiono w sposób graficzny ogólny schemat metod leczenia w zależności od nasilenia zmian łuszczycowych.

Rysunek 2 Metody terapeutyczne w łuszczycy w zależności od stopnia nasilenia



Szczegółowy opis rekomendowanych oraz dostępnych opcji terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów zamieszczono w rozdziale 2.8.

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.7.1. Dane epidemiologiczne

Rzeczony (chorobowość) jest definiowane jako liczba osób żyjących, u których występuje określony problem zdrowotny. Zapadalność natomiast jest definiowana jako proporcja nowych, tzn. nowo zdiagnozowanych przypadków w określonym okresie czasu, np. w ciągu miesiąca lub roku. Szacując zapadalność zwykle również wyraża się ją procentowo jako proporcję liczebności populacji, której dotyczy analiza.

Łuszczycy jest chorobą przewlekłą, trwającą przez całe życie, z okresami remisji i zaostrzeń. Przebieg choroby jest zmienny, a nasilenia nawrotów, lokalizacji wykwitów jak i czasu remisji łuszczycy nie da się przewidzieć.

Częstość występowania łuszczycy różni się w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej i dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1–3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych. W Polsce na łuszczycę choruje około 1 mln osób. Łuszczycy, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych [68].

[Redacted text block]

2.7.2. Wielkość populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Zakłada się, że jakość życia wyznaczana jest przez trzy obszary:

- 1) fizyczny (stan somatyczny, funkcjonalność),
- 2) psychologiczny (funkcjonowanie emocjonalne),
- 3) społeczny (integracja społeczna, relacje międzyludzkie) [102].

Niezależnie od nasilenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy, jakość życia chorych na tę dermatozę jest obniżona, zwłaszcza w relacjach społecznych. Ze względu na łuszczycę, pacjenci niejednokrotnie doświadczają bowiem odrzucenia społecznego, unikają kontaktów międzyludzkich, uprawiania sportu, opalania się, kupowania odzieży (z obawy przed jej przymierzaniem), korzystania z publicznych środków transportu, a także wizyt u fryzjera.

Łuszczyca jest chorobą, które nie zagraża bezpośrednio życiu, dlatego niejednokrotnie jest bagatelizowana. Jednak towarzyszące chorobie dolegliwości oraz zaburzenie funkcji estetycznych skóry powodują, że chorzy na łuszczycę często izolują się od aktywnego życia rodzinnego, społecznego a w późniejszym okresie również zawodowego. Izolacja chorych, wynikająca z chęci unikania kontaktów i niejednokrotnie braku akceptacji w środowisku, w wielu przypadkach prowadzi do rozwoju stresu psychospołecznego. Negatywne emocje rosną, im bardziej choroba łuszczycowa zakłóca codzienny rytm funkcjonowania pacjenta. Im niższe poczucie jakości życia, tym bardziej narasta stan depresji. Oznacza to, że u pacjentów z łuszczycą występuje brak motywacji do działania, pacjenci nie dostrzegają pozytywnych skutków leczenia. W związku z powyższym niejednokrotnie określa się ją mianem „choroby rujnującej życie” [81, 102].

Wyniki badań wskazują, że wysiew zmian łuszczycowych bardzo często wiąże się ze stanem psychicznym chorych. Również sami chorzy wymieniają stres jako czynnik zaostrzający chorobę. Ustalono, że 60% pacjentów uznaje stres za przyczynę pojawienia się łuszczycy. Z powodu łuszczycy 89% chorych czuje wstyd i zakłopotanie, 58% odczuwa niepokój, 42% wykazuje brak pewności siebie, a 24% doświadcza epizodu depresji [103].

Brak akceptacji choroby przez pacjenta i jego otoczenie, długotrwały proces leczenia, poczucie napiętnowania, wrażliwość na opinie innych są źródłem dodatkowego stresu, alienacji społecznej, niskiego poczucia własnej wartości i negatywnie wpływając na wszystkie obszary funkcjonowania człowieka (somatyczny, emocjonalny i społeczny). Do czynników wpływających na stopień upośledzenia odczuwanego przez pacjentów z łuszczycą zalicza się przede wszystkim: umiejscowienie zmian, czas ich trwania oraz płęć. Łuszczyca ograniczona do małych obszarów skóry (np. łokcie i kolana) może być dokuczliwa, ale jej wpływ na życie chorego będzie nieporównywalnie mniejszy niż w przypadku zajęcia okolic rozległych i widocznych [60].

Reasumując, łuszczyca może mieć dramatyczne skutki dla psychiki pacjenta. Chory na łuszczycę czuje się nierzadko częściowo lub całkowicie odrzucony przez otoczenie, wyalienowany z życia społecznego. Może mieć poważne problemy z samooceną i ze znalezieniem życiowego partnera, a także później w relacjach z nim. Łuszczyca wywiera głęboki niekorzystny wpływ na całe życie chorego, na jego rozwój psychiczny, wykształcenie oraz życie rodzinne i zawodowe determinując jego jakość zazwyczaj na niskim poziomie [60].

Wśród pacjentów z łuszczycą [redacted] wymienia się następujące niezaspokojone potrzeby zdrowotne:

- Niezadowolająca skuteczność (wg ok. 20% chorych) i profil bezpieczeństwa terapii doustnych i leczenia miejscowego;
[redacted] Utrudniony dostęp do efektywnych terapii [redacted]
[redacted]
- Wysoka częstość remisji w szczególności w długim horyzoncie czasowym – wyniki badań ankietowych prowadzonych wśród pacjentów z łuszczycą pokazują, że bardzo wielu z nich wyraża niezadowolenie z powodu nieskuteczności leczenia, a ich potrzeby zdrowotne pozostają niezaspokojone ze względu na brak długoterminowych rozwiązań terapeutycznych;
- Trudności w odnalezieniu informacji na temat tego gdzie można skutecznie leczyć łuszczycę (dla ponad 60% pacjentów głównym źródłem informacji jest internet);
- Znaczna część pacjentów (~50%) negatywnie ocenia relacje z lekarzami i personelem medycznym w zakresie możliwości wpływu na wybór leczenia, rozwiewania wątpliwości odnośnie przebiegu choroby oraz terapii;

- Według 76% pacjentów dostęp do dermatologa jest utrudniony;
- Zdaniem chorych napotykanie na bariery w dostępie do leczenia sanatoryjnego i ambulatoryjnego oraz brak koordynacji leczenia między specjalistą a lekarzem POZ stanowi istotny problem w procesie leczenia [7, 30, 86, 41].

Ponadto wspomnieć należy o istotnym aspekcie ekonomicznego obciążenia chorobą. Otóż jak wykazały wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na grupie 180 osób, wydatki związane z łuszczycą stanowią znaczną część budżetu domowego (ok. 16%) i wynikają głównie z zakupu leków, prywatnych wizyt lekarskich u specjalistów (dermatologów, psychologów), transport do punktów leczenia i badania diagnostyczne [7].



2.8. Aktualne postępowanie medyczne

2.8.1. Praktyka kliniczna w Polsce: wytyczne PTD 2020 [89, 90]

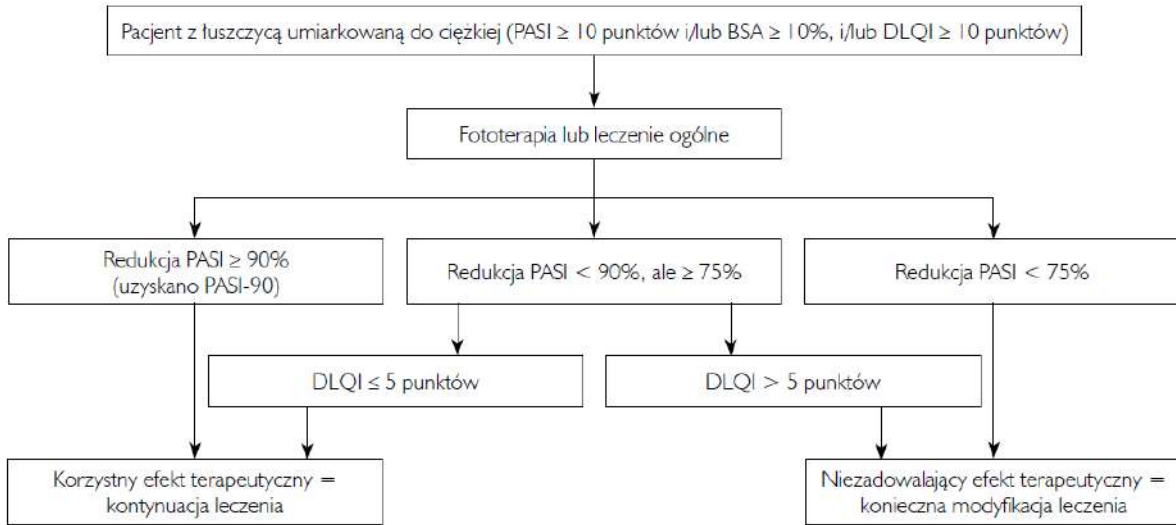
Cele terapeutyczne

Celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy jest niewątpliwie pełna kontrola objawów choroby, czyli pełne ustąpienie zmian skórnych. Powyższy cel nie zawsze jest jednak możliwy do osiągnięcia, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem choroby. Z tego względu **leczenie można uznać za skuteczne**, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać **redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI 90)**. Jeżeli **redukcja wskaźnika PASI wyniesie przynajmniej 75%, ale pacjent nie uzyska PASI 90, to leczenie może być uznane za skuteczne, jeśli spowoduje redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt**. Brak uzyskania satysfakcjonującej poprawy w czasie 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (redukcja PASI $< 75\%$ lub uzyskanie PASI 75 przy utrzymującym się obniżeniu jakości życia DLQI > 5 pkt) lub istotne pogorszenie łuszczycy w czasie terapii (wzrost punktacji PASI o $\geq 25\%$) powinno być wskazaniem do modyfikacji leczenia (zwiększenie dawki stosowanego leku, zamiana lub dołączenie innej terapii).

Powyższe cele terapeutyczne istotnie różnią się od celów terapeutycznych rekomendowanych w poprzednich wytycznych, ale podyktowane jest to przede wszystkim znacznie większą liczbą dostępnych leków, które mogą być stosowane w łuszczycy, coraz większą skutecznością nowoczesnych terapii przeciwłuszczycowych, ale przede wszystkim faktem, że odsetek osób, u których wykazano normalizację poziomu jakości życia, jest znacząco wyższy w razie uzyskania PASI 90 w porównaniu z PASI 75.

Jeśli powyższe cele terapeutyczne zostają osiągnięte, pozwala to na uznanie stosowanej terapii za skuteczną. Z reguły należy kontynuować takie leczenie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, o ile u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia. W niektórych sytuacjach taka terapia może być jednak przerwana (np. wystąpienie przeciwwskazań). Ponowne rozpoczęcie leczenia ogólnego należy rozważyć, jeśli nasilenie łuszczycy zwiększy się o wartość PASI ≥ 5 pkt i/lub DLQI ≥ 5 . Ponowną terapię powinno się rozpocząć od leczenia, po którym pacjent wcześniej uzyskał założony cel terapeutyczny, jeśli nie ma przeciwwskazań lub nie zachodzą inne okoliczności decydujące o zmianie metody terapeutycznej.

Rysunek 3 Cele terapeutyczne w łuszczycy według PTD 2020



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Leczenie miejscowe

W leczeniu zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu zastosowanie znajdują przede wszystkim leki stosowane zewnętrznie. W przypadku łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej leki podawane miejscowo powinny być także stosowane jako uzupełnienie fototerapii lub leczenia ogólnego. **Na początku leczenia zmian łuszczycowych często wskazane jest zastosowanie środków keratolitycznych** (preparaty miejscowe zawierające mocznik, kwas salicylowy, kwas mlekowy i/lub siarkę, zazwyczaj w formie leków recepturowych) w celu usunięcia nawarstwień łusek pokrywających zmiany łuszczycowe, które utrudniają przenikanie leków o działaniu redukującym i przeciwzapalnym w głąb zmian chorobowych. U chorych na łuszczycę korzystne może być także wspomagające **stosowanie emolientów**, które zmniejszają nasilenie łuszczenia i świądu.

W terapii miejscowej, zwłaszcza ograniczonych ognisk chorobowych, najczęściej stosuje się **kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu**, głównie ze względu na synergizm działania przeciwłuszczycowego, dużą skuteczność, szybki początek działania i niskie ryzyko podrażnień skóry. Warto podkreślić, że kalcypotriol może przynajmniej częściowo odwracać atrofogenne działanie betametazonu. Jak wskazują wyniki badań, połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest najskuteczniejszą opcją leczenia miejscowego łuszczycy. Ponadto wykazano, że połączenie kalcypotriolu z betametazonem może być stosowane długotrwale (skuteczność i bezpieczeństwo oceniano przez 52 tygodnie) bez istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku wielotygodniowej terapii zaleca się rozważenie leczenia z przerwami (na przykład 2 razy w tygodniu, w tym tzw. terapii proaktywnej).

Preparaty zawierające kalcypotriol z betametazonem są dostępne w formie żelu, maści, a od niedawna także w formie piany. Z uwagi na właściwości fizykochemiczne forma piany zapewnia większą skuteczność w porównaniu z preparatem żelowym czy maściowym.

Pochodne witaminy D3 (np. takalcytol, kalcypotriol) mogą być także stosowane w monoterapii. Charakteryzują się skutecznością potwierdzoną w badaniach klinicznych, dobrymi właściwościami kosmetycznymi oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa, choć ograniczeniem ich szerszego zastosowania jest stosunkowo wysoka cena, mniejsza skuteczność niż preparatów łączonych, a także opóźniony początek działania (efekt terapeutyczny obserwowano zazwyczaj dopiero po 6–8 tygodniach leczenia). **Analogi witaminy D3 należy podawać z ostrożnością u pacjentów <12 roku życia**, u chorych z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, niewydolnością wątroby lub nerek. Pochodnych witaminy D3 nie należy łączyć z preparatami keratolitycznymi

zawierającymi w składzie kwas salicyłowy lub mlekowy, gdyż zarówno kalcypotriol, jak i takalcytol ulegają unieczynnieniu w środowisku kwaśnym. W sytuacji łącznego stosowania pochodnych witaminy D3 i fototerapii należy zachować odpowiednią kolejność, tj. najpierw wykonać zabieg naświetlania UV, a dopiero później aplikować miejscowo preparat.

Glikokortykosteroidy podawane są stosunkowo często w leczeniu ognisk łuszczycy na skórze ze względu na szybkość działania, dużą skuteczność i dobre właściwości kosmetyczne. Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów na skórę wiąże się jednak z istotnym ryzykiem wystąpienia trwałych powikłań miejscowych, takich jak zaniki skóry i teleangiektazje, a w chwili ich odstawienia często dochodzi do szybkiego nawrotu zmian łuszczycowych, a nawet do tzw. zjawiska z odbicia, czyli wysiewu zmian łuszczycowych o większym nasileniu (w tym krost) niż przed rozpoczęciem leczenia. Z tego powodu **glikokortykosteroidy stosowane miejscowo są rekomendowane jako terapia krótkotrwała, zazwyczaj na początku całego procesu leczenia**, w celu uzyskania szybszego ustąpienia zmian łuszczycowych. Stosowanie propionianu klobetazolu, najsilniejszego glikokortykosteroidu stosowanego miejscowo, jest zalecane jedynie w przypadku opornych ognisk łuszczycy, niereagujących na inne metody leczenia miejscowego.

Cygnolina jest zazwyczaj stosowana w warunkach szpitalnych we wzrastających stężeniach od 0,05% do 2–3% jednokrotnie lub dwukrotnie w ciągu dnia na 2–4 godziny (niższe stężenia mogą być pozostawiane na dłużej). W przypadku aplikowania wyższych stężeń leku (0,5–3%) w warunkach ambulatoryjnych można wykorzystać tzw. terapię minutową, która polega na stosowaniu leku od początku w dużym stężeniu, ale przez znacznie krótszy czas (około 10–30 minut). Głównym działaniem leku polega na redukcji, hamowaniu nadmiernej proliferacji keratynocytów. Istotną zaletą cygnoliny jest możliwość uzyskania u części chorych wielomiesięcznych remisji, wadą są jej złe właściwości kosmetyczne, gdyż może przebarwiać skórę i odzież, a także ma swoisty zapach, który nie zawsze jest akceptowany przez pacjentów. Ponadto cygnolina może powodować podrażnienia skóry i z tego powodu nie powinna być stosowana w okolicy fałdów, na twarz (ryzyko podrażnień spojówek i przebarwień skóry) oraz w przypadku istnienia ostrozapalnych ognisk łuszczycy plackowatej.

Obecnie jedynym miejscowym **retinoidem** dopuszczonym w Polsce do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej jest **tazaroten** choć od dłuższego czasu nie jest dostępny w obrocie aptecznym. Tazaroten cechuje się mniejszym odsetkiem uzyskiwanej poprawy w porównaniu z innymi przeciwłuszczycowymi lekami do stosowania miejscowego, ale w chwili ustąpienia zmian łuszczycowych czas trwania remisji wydaje się dłuższy niż po zastosowaniu miejscowo glikokortykosteroidów lub pochodnych witaminy D3. Stosunkowo wysoka cena leku oraz możliwość wywoływania podrażnień skóry powoduje, że jest to rzadko stosowana forma leczenia, która może być zalecana w przypadku niepowodzenia terapii innymi lekami miejscowymi, niewielkich ognisk łuszczycy lub też jako terapia o charakterze wspomagającym inne metody leczenia.

W terapii miejscowej łuszczycy stosowane są, choć rzadko, także **dziegie**, najczęściej w stężeniach 5–10%. Obecnie dostępny w formie leku recepturowego jest m.in. dziegieć sosnowy (*Pix liquidi Pini*). Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze, wykazane w badaniach in vitro i na zwierzętach, choć niepotwierdzone u ludzi, obecnie dziegieć stanowią formę terapii, rekomendowaną jedynie w wybranych przypadkach. W związku z potencjalnymi objawami niepożądanymi przepisy nie pozwalają na stosowanie dziegci z węgla kamiennego w kosmetykach. Dostępne są kosmetyki zawierające dziegieć brzozy, bukowy, jałowcowy oraz sosnowy.

Inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus) są lekami zarejestrowanymi do leczenia atopowego zapalenia skóry, mogą jednak stanowić cenne uzupełnienie miejscowej terapii łuszczycy, zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia zmian chorobowych na twarzy oraz w okolicy anogenitalnej. Inhibitory kalcyneuryny zaleca się także w przypadkach łuszczycy odwróconej do stosowania w fałdach i zgięciach stawowych.

Fototerapia i fotochemioterapia

Z uwagi na znaczną skuteczność oraz niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych fototerapię uznaje się obecnie jako jedną z podstawowych metod leczenia bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli

nie ma przeciwwskazań do jej zastosowania, zaleca się rozważyć wdrożenie fototerapii u pacjentów z łuszczycą plackowatą, umiarkowaną do ciężkiej oraz u pacjentów z łuszczycą o łagodnym nasileniu, jeśli nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego.

Wśród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych wymienia się fotochemoterapię z wykorzystaniem psoralenów (PUVA), fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB.

Ocenia się, że fototerapia umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4-6 tygodniach leczenia. W przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce lub stopy.

W trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań.

W przypadku PUVA najczęściej podaje się psoraleny doustnie, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy, zarówno w postaci kąpeli (tzw. bath-PUVA, stosowane stężenia psoralenów: 0,5–5,0 mg/l), jak i roztworu lub kremu (stosowane stężenia: 0,005–1%). Preferowana częstość naświetlań to 3 razy w tygodniu (w uzasadnionych przypadkach naświetlania można prowadzić 2 lub 4 razy na tydzień). Istotnym przeciwwskazaniem do stosowania PUVA jest wiek pacjentów, tj. fotochemioterapii nie należy wdrażać do leczenia w populacji pacjentów <12 roku życia.

Tabela 7. Działania niepożądane i przeciwwskazania do fototerapii i fotochemoterapii.

Parametr	PUVA	UVB
Powikłania wczesne	<ul style="list-style-type: none"> • Rumień i pieczenie (często) • Świąd spowodowany nadmierną suchością skóry • Odczyny pęcherzowe • Prowokacja fotodermatoz • Infekcje skórne (HSV) • Nudności i wymioty (związane z przyjmowaniem psoralenów) • Hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowaniem psoralenów) • Przemijająca osutka plamisto-grudkowa 	<ul style="list-style-type: none"> • Rumień i pieczenie (często) • Świąd spowodowany nadmierną suchością skóry • Odczyny pęcherzowe • Prowokacja fotodermatoz • Infekcje skórne (HSV)
Powikłania późne	<ul style="list-style-type: none"> • Indukowanie kancerogenezy skórnej • Przyspieszone fotostarzenie skóry • Uszkodzenie narządu wzroku • Rogowacenie indukowane PUVA (tzw. PUVA-keratoses) • Tzw. PUVA-lentigines 	<ul style="list-style-type: none"> • Indukowanie kancerogenezy skórnej • Przyspieszone fotostarzenie skóry • Uszkodzenie narządu wzroku
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • Fotodermatozy lub fotonadwrażliwość • Nowotwory złośliwe skóry • Ciąża i laktacja 	<ul style="list-style-type: none"> • Fotodermatozy lub fotonadwrażliwość • Nowotwory złośliwe skóry
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie leków fotouczulających i/lub fototoksycznych • Terapia cyklosporyną A • Zespół znamion atypowych • Nowotwory złośliwe skóry w przeszłości • Czynne infekcje skórne • Klaustrofobia (zamykane kabiny) • Niewydolność krążenia NYHA III–IV • Padaczka • Choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie leków fotouczulających i/lub fototoksycznych • Terapia cyklosporyną A • Zespół znamion atypowych • Nowotwory złośliwe skóry w przeszłości • Czynne infekcje skórne • Klaustrofobia (zamykane kabiny) • Niewydolność krążenia NYHA III–IV

Parametr	PUVA	UVB
	<ul style="list-style-type: none">zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki)Wiek <12 latUszkodzenie wątroby znacznego stopniaOtrzymanie dawki kumulacyjnej PUVA >2000 J/cm²	<ul style="list-style-type: none">PadaczkaChoroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki)

Leczenie ogólne (systemowe)

Metotreksat

- a) Rekomendowana dawka: 10–20 mg/tydzień, maksymalnie 25 mg/tydzień (dawka podtrzymująca 7,5–20 mg/tydzień). W czasie terapii zaleca się stosowanie 10–15 mg/tydzień kwasu foliowego;

Rekomendowany czas terapii: Długotrwale u dorosłych (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się istotnych działań niepożądanych).

Zadowalający efekt terapeutyczny uzyskuje się u około 50–60% chorych na łuszczycę zwykłą. Istotna poprawa następuje zazwyczaj po 7–13 tygodniach terapii, przy czym wyższe dawki początkowe prowadzą do szybszej poprawy. Maksymalna skuteczność metotreksatu osiągnięta jest najczęściej po 12–20 tygodniach. W formie podskórnej MTX wykazuje nieco wyższą skuteczność od tej samej dawki leku podanej w formie doustnej, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Cyklosporyna A

- a) Rekomendowana dawka: 2,5–5 mg/kg m.c./dobę p.o.;
- b) Rekomendowany czas terapii: 3–6 miesięcy (maks. do 2 lat).

Cyklosporyna A jest obecnie rekomendowana głównie w sytuacjach, w których przewidziane jest krótkotrwałe leczenie, mające na celu szybkie uzyskanie poprawy. Istotną poprawę kliniczną obserwuje się po około 4–6 tygodniach terapii CyA, natomiast maksymalna skuteczność uzyskiwana jest po około 5–12 tygodniach leczenia.

Acytretyna

- a) Rekomendowana dawka: 0,3–1 mg/kg m.c./dobę (dawka początkowa 10–50 mg/dobę);
- b) Rekomendowany czas terapii: Długotrwale (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych).

Omawiany lek zaleca się stosować w kombinacji z terapią PUVA (tzw. re-PUVA) lub UVB (re-UVB). Podawanie retinoidów z fototerapią skraca czas leczenia, ogranicza całkowitą dawkę UV niezbędną do uzyskania remisji zmian skórnych, poprawia skuteczność leczenia oraz zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów złośliwych skóry w przyszłości.

Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie

Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów ogólnie u pacjentów z łuszczycą zwyczajną, gdyż wiąże się to z ryzykiem wywołania uogólnionej łuszczycy krostkowej, zwłaszcza po odstawieniu leczenia.

Apremilast

Jest wskazany w leczeniu łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych.

Ester dimetylowy kwasu fumarowego (fumaran dimetylu):

- Rekomendowana dawka: 30 mg/dobę, stopniowe zwiększanie dawkowania do dawki skutecznie kontrolującej chorobę;
- Rekomendowany czas terapii: 120–720 mg/dobę (dawka zależy od tolerancji i efektu klinicznego).

Leki biologiczne

Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. W tabelach poniżej zamieszczono charakterystyki leków biologicznych z grup: inhibitorów TNF- α , inhibitorów IL-17 oraz inhibitorów IL-12 lub IL-23.

Tabela 8. Charakterystyka leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworów α

Parametr	Infliksymab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol
Typ leku	Chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciała monoklonalne	Białko fuzyjne	Ludzkie przeciwciała monoklonalne	Ludzkie przeciwciała monoklonalne	Fragment Fab przeciwciała sprzęgnięty z PEG
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów
Dawkowanie rejestracyjne	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2. i 6., a następnie co 8 tyg. (jeśli nie ma przeciwwskazań, lek należy stosować z MTX)	2 x 50 mg/tydzień (przez pierwsze 3 miesiące) lub 2 x 25 mg/tydzień lub 1 x 50 mg/tydzień	80 mg w pierwszym tyg., 40 mg w drugim tyg., a następnie 40 mg co 2 tyg.	50 mg/miesiąc	400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg/dobę) przyjmowane w tygodniu 0, 2. i 4., następnie 200 mg co 2 tyg.
Droga podania	Dożylnie	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice
E	■	■	■	■	■

Tabela 9. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 17

Parametr	Sekukinumab	Iксеkizumab	Brodalumab
Typ leku	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko IL-17A	Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 skierowane przeciwko IL-17A	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2, które wiąże się z receptorem dla IL-17A
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy plackowata
Dawkowanie w łuszczycy plackowatej	300 mg w tygodniu 0, 1., 2. i 3., a następnie comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4.	160 mg w tygodniu 0, następnie 80 mg w tygodniu 2., 4., 6., 8., 10. i 12., a następnie dawka podtrzymująca 80 mg podawana raz na 4 tygodnie	210 mg w tygodniu 0, 1. i 2., a następnie 210 mg
Droga podania	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice

Tabela 10. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 12/23 i interleukinę 23











Parametr	Leki blokujące interleukinę 12/23		Leki blokujące interleukinę 23	
	Ustekinumab	Guselkumab	Ryzankizumab	Tyldrakizumab
Typ leku	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko IL-12/23	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1λ przeciwko IL-23	Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko IL-23	Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1κ przeciwko IL-23
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczycy plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy plackowata	Łuszczycy plackowata	Łuszczycy plackowata
Dawkowanie w łuszczycy plackowatej	45 mg (dla pacjentów < 100 kg) lub 90 mg (dla pacjentów > 100 kg) w tygodniu 0 i 4., a następnie co 12 tyg.	100 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 8 tyg.	150 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 12 tyg.	100 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 12 tyg.
Droga podania	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice

2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej

Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>European Dermatology Forum (EDF) 2021, Europa [66]</p>	<p>W łuszczycy plackowatej zalecane do stosowania są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acytretyna, cyklosporyna, fumarany, metotreksat → w pierwszej linii zarejestrowanego leczenia (ang. <i>first line label*</i>) • Leczenie biologiczne: anty TNF alfa (adalimumab, certolizumab), anty-IL-17 (brodalumab, iksekizumab, sekukinumab), anty IL 23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) → w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, nietolerancji lub przeciwwskazań do ww. opcje terapii systemowej oraz w ciężkiej postaci łuszczycy jeśli nie można oczekiwać, że leczenie z użyciem konwencjonalnych terapii będzie skuteczne; • Apremilast (PDE 4), etanercept, infliksymab (anty TNF alfa), ustekinumab (anty-IL 12/23) → w drugiej linii leczenia (ang. <i>second line label*</i>).
<p>British Association of Dermatologists (BAD), 2020, Wielka Brytania [98] → BAD 2021 [9]^</p>	<p><u>Kryteria do zastosowania terapii biologicznej:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci z łuszczycą wymagający leczenia systemowego, jeśli leczenie metotreksatem i cyklosporyną zakończyły się niepowodzeniem, są źle tolerowane lub przeciwwskazane, a łuszczycyca ma duży wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne lub społeczne [np. wskaźnik lub CDLQI >10 lub klinicznie istotne objawy depresji lub lęku] i co najmniej jedno z następujących kryteriów nasilenia choroby: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycyca jest rozległa [BSA>10% lub PASI ≥10]; • łuszczycyca ma postać ciężką i wiąże się ze znacznym upośledzeniem czynnościowym i/lub wysokim poziomem stresu (na przykład choroba paznokci lub zajęcie miejsc trudnych do leczenia, takich jak twarz, skóra głowy, dłoń, podeszwy, zgięcia łokci, kolan i genitalia). 2) Rozważenie terapii biologicznej na wcześniejszym etapie leczenia (np. jeśli metotreksat zawiódł, nie jest tolerowany lub jest przeciwwskazany) u osób z łuszczycą, które spełniają kryteria ciężkości choroby i które również mają czynne łuszczycowe zapalenie stawów lub z łuszczycą, która jest uporczywa, tj. szybko nawraca (zdefiniowana jako >50% wyjściowa ciężkość choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia jakiegokolwiek leczenia) po terapii, której nie można kontynuować w dłuższej perspektywie (np. fototerapia NB-UVB i cyklosporyna). <p>W przypadku braku odpowiedniej reakcji na pierwszy lub kolejny czynnik biologiczny, należy zasięgnąć porady dermatologa z doświadczeniem w leczeniu biologicznym w tej grupie wiekowej i rozważyć jedną z następujących strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • weryfikacja modyfikowalnych czynników przyczyniających się do słabej odpowiedzi (np. otyłość i słabe przestrzeganie zaleceń); • optymalizacja terapii wspomagającej (np. przejście z metotreksatu doustnego na postać podawaną podskórnie);

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none">• zmiana terapii na alternatywny lek biologiczny;• stosowania alternatywnych lub uzupełniających metody terapii niebiologicznej (np. leczenie miejscowe lub terapie systemowe z pobytem w szpitalu). <p>Komentarz: Dodatkowo, zidentyfikowano dokument, którego aktualizacja datowana jest na luty 2021r. stanowiący podsumowanie opcji terapeutycznych zalecanych przez BAD do stosowania wśród pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> 
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 z aktualizacją w 2017, Wielka Brytania [71], NICE 2021 [74, 73, 72]</i></p>	<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <p>Leki podawane miejscowo (np. kortykosteroidu, analogi witaminy D, ditranol, dziegieć)</p> <p>II lub III linia leczenia:</p> <p>Fototerapia lub terapie systemowe, stosowane odrębnie lub łącznie z leczenie miejscowym w przypadku, kiedy jest mało prawdopodobne, aby przy użyciu leków podawanych miejscowo łuszczycza był dobrze kontrolowana, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none">• choroba jest rozległa: BSA >10% lub• co najmniej umiarkowana postać łuszczycy (wg PGA) lub• kiedy leczenie miejscowe jest nieskuteczne, np. łuszczycza paznokci.         

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
<p data-bbox="204 768 475 797"><i>Nast 2018, Niemcy [67, 33]</i></p> <p data-bbox="204 918 450 947"><i>Nast 2021, Niemcy [65]^</i></p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p>[redacted]</p>	<p data-bbox="507 1413 1062 1442">Zalecane opcje terapeutyczne w pierwszej linii leczenia:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
[Redacted]	[Redacted]
<i>American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation (AAD-NPF)</i> [Redacted]	[Redacted]

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>[Redacted text]</p>
<p>Canadian Psoriasis Guidelines - Canadian Dermatology Association (CAD) 2016, Kanada [11]</p>	<p>Wytyczne kanadyjskie przedstawiono poglądowo, z uwagi na fakt, iż po dacie publikacji tych rekomendacji algorytm postępowania znacząco ewoluował z uwagi na wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych.</p> <p>Kalcypotriol podawany miejscowo + w razie konieczności kortykosteroidy również stosowane miejscowo → jako leczenie pierwszego rzutu</p> <p>Ditranol (antralina), a następnie krótkotrwała terapia UVB u młodzieży, z metotreksatem jako lekiem z wyboru → [Redacted]</p> <p>Etanercept → zalecany jako trzecia linia leczenia</p> <p>Ustekinumab i adalimumab → [Redacted]</p> <p>W rekomendacjach wymieniono również metotreksat jako przedstawiciela leczenia systemowego, (zwracając jednocześnie uwagę na ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności z nim związanej) oraz fototerapię (NB-UVB) jako skuteczną i dobrze tolerowaną opcję leczenia.</p> <p>Sekukinumab, brodalumab i iksekizumab wskazano jako nowe metody leczenia na etapie weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa w ramach badań klinicznych w [Redacted]</p>
<p>International League of dermatological Societies [43]</p>	<p>W międzynarodowych wytycznych zawarto informacje, iż stosowanie terapii systemowej łuszczycy bez względu na stopień zaawansowania choroby nie stanowi przeciwwskazania do zaszczepienia się pacjentów przeciwko SARS-CoV-2</p> <p>Zastosowanie metotreksatu, fumaryny, apremilastu, antagonistów TNF z wyjątkiem infliksymabu, IL-17, IL-23 i IL-12/23 nie ma znaczącego wpływu na zwiększenie ryzyka infekcji wirusowej. Zastosowanie infliksymabu i cyklosporyn może nieznacznie zwiększać ryzyko infekcji wirusowej.</p>
<p>Swiss Treatment Pathway (STP), 2021 [57]^</p>	<p>Zidentyfikowane wytyczne szwedzkie z 2021 r. dotyczą jedynie miejscowego (ang. <i>topical</i>) leczenia łuszczycy [57], a tym samym odstąpiono od ich przedstawienia (poglądowo diagram zaleceń przedstawiono w Załączniku 9.4).</p> <p>[Redacted text]</p>

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
[redacted]	[redacted]

*Słowo „label” zdefiniowane jako zarejestrowane wskazanie dopuszczone do obrotu przez EMA;
[redacted]

Reasumując, zagraniczne wytyczne kliniczne spośród leków stosowanych w łuszczycy plackowatej [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

W dniu 21 stycznia 2015 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła lek Cosentyx® w leczeniu tarczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii [19]. Natomiast **15 stycznia 2015 r.** lek został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [13].

[REDACTED]

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań

[REDACTED]

[REDACTED] sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego [13].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®.

Tabela 12. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Cosentyx®
Nazwa międzynarodowa ¹	Sekukinumab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	[REDACTED]
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	[REDACTED]
Wnioskowane wskazanie	[REDACTED]
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Cosentyx® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Cosentyx® [13]

Informacje	Dane			
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kod ATC, grupa terapeutyczna	[REDACTED]			
Skład jakościowy i ilościowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wygląd produktu leczniczego	[REDACTED]			
Rodzaj i zawartość opakowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Informacje	Dane			
<p>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>[Redacted]</p>			
<p>Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny</p>	<p>[Redacted]</p>			
<p>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>[Redacted]</p>			
<p>Przedłużenie pozwolenia</p>	<p>[Redacted]</p>			
<p>Ostatnia aktualizacja na stronie EMA</p>	<p>[Redacted]</p>			
<p>Status leku sierocego (TAK/NIE)</p>	<p>NIE</p>			
<p>Status refundacyjny w Polsce</p>	<p>[Redacted]</p>			

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej [13].

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej [13].

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest zarejestrowany do stosowania w następujących wskazaniach [13]:

[REDACTED]

- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis*, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA) z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których omawiany lek jest wskazany do stosowania [13].

3.1.3.1. Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu

Table with 2 columns and 10 rows. The table is almost entirely obscured by black redaction bars. Only the following text is visible in the first row:

3.1.3.2. Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy wstrząsać.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx® lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx®, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania.

Lek jest także dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (postać niestanowiąca przedmiotu analizy). Przed użyciem proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu). Rekonstrukcja, przygotowanie dawki i podanie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi być wykonywane przez osobę z fachowego personelu medycznego [13].

3.1.4. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Cosentyx® są [13]:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. trehalozę dwuwodną, histydynę, jednowodny chlorowodorek histydyny, metioninę, polisorbitat 80;
- Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania dla ocenianego produktu leczniczego [13]:

- **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- **Zakażenia:** Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.
Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.
W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczycy zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo).
W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.
- **Nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego):** Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu. Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.
- **Reakcje nadwrażliwości:** W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.
- **Osoby z wrażliwością na lateks** – tylko Cosentyx® 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce i 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu: Zdejmowany kapturek igły ampułkostrzykawki z produktem leczniczym Cosentyx® 150 mg roztwór do wstrzykiwań i wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx® 150 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie produktu leczniczego Cosentyx® 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce i produktu leczniczego Cosentyx® 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.
- **Szczepienia:** Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem. Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu,

po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

- **Jednoczesne leczenie immunosupresyjne:** W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem, sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu.

3.1.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [13]

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

W badaniu, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową) nie obserwowano interakcji, gdy sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab), we wskazaniu leczenie łuszczycy plackowatej [REDACTED]

[REDACTED] Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.07.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [82],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [10],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [69],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [97],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [3],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [37],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [44] oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [34],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [44],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [95],

- PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [87].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla sekukinumabu we

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx® łuszczycy plackowatej

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT	Polska		
NICE	Wielka Brytania /listopad 2020 [70]		
SMC	Szkocja		
AWMSG	Walia/ grudzień 2020 [4]		
HAS	Francja/ styczeń 2021 [38]		
IQWiG	Niemcy/ luty 2021 [45]		
G-BA	Niemcy /luty 2021 [35]		
PBAC	Australia		
PTAC/ PHARMAC	Nowa Zelandia		
CADTH	Kanada		

4. KOMPARATOR

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [101, 93] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [101, 93].

Sekukinumab (oceniana interwencja) jest jednym z najnowszych biologicznych leków przeciwłuszczycowych nowej generacji, którego mechanizm działania opiera się na blokowaniu interleukiny 17A, cytokiny odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy [13].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2020 r. [89, 90], wytycznych metodologicznych EMA: „Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis” [28], zapisach programu lekowego B.47 [76] oraz opinii polskich ekspertów klinicznych [88].

Wytyczne opracowane przez *European Medicines Agency* (EMA) [28] wskazują, iż adekwatnymi efektami zdrowotnymi służącymi do oceny efektywności postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy są: odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą takich narzędzi jak: wizualna ocena zmian skórnych czy obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA; ocena nasilenia choroby mierzona w skali PGA; wskaźnika stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI. Inne punkty końcowe brane pod uwagę w ww. wytycznych dotyczą m.in.: jakości życia pacjenta mierzonej za pomocą skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*)

Punktem końcowym rekomendowanym przez EMA jest odpowiedź na leczenie w skali PASI tj. odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Powyższe dane zostały potwierdzone opinią [88] polskiej grupy 99 lekarzy z oddziałów dermatologicznych (61 specjalistów i 38 rezydentów). Przeprowadzone badanie ankietowe oceniające postawy lekarzy w leczeniu łuszczycy zwykłej w codziennej praktyce lekarskiej wykazało, iż zdecydowana większość ankietowanych (83,8%) za główny parametr do oceny nasilenia łuszczycy przyjmowała skalę PASI. Dodatkowo, ponad połowa (54,5%) korzystała również z samooceny ciężkości choroby (54,5%). Stosunkowo rzadko oceniano subiektywny wpływ choroby na pacjenta (21,2%) [88].

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy wyborze punktów końcowych przeanalizowano również polskie wytyczne PTD 2020 [89, 90] podkreślające, że celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy jest pełna kontrola objawów choroby (tj. pełne ustąpienie zmian skórnych). Powyższy cel nie zawsze jest jednak możliwy do osiągnięcia, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem choroby. Dodatkowo, wytyczne precyzują, że leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI 90). Z kolei, jeżeli redukcja wskaźnika PASI wyniesie przynajmniej 75%, ale pacjent nie uzyska PASI 90, to leczenie może być uznane za skuteczne, jeśli spowoduje redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt.

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, opinii ekspertów medycznych z dziedziny dermatologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none">▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100), czyli odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ oraz 100% poprawę względem wartości wyjściowych;▪ Ocena nasilenie objawów choroby w skali IGA lub PGA (odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty”);▪ Jakość życia pacjentów wg skali	<ul style="list-style-type: none">▪ Zgony;▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia;▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do wycofania z leczenia);▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane;▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO-UMC itp.;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) z etanerceptem w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabem:

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Cosentyx® względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora – [REDACTED] wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego: [REDACTED]

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Cosentyx® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [1], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej [REDACTED]

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sekukinumabu w przedstawionym wskazaniu.

8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	[REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia [REDACTED]
Interwencja	Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx®) podawany we wstrzyknięciu podskórnym; Schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodnie z ChPL [13] [REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	[REDACTED]	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>Punkty końcowe analizy klinicznej:</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100)^; ▪ Ocena nasilenie objawów choroby w skali IGA lub PGA^^; ▪ [REDACTED] jakość życia pacjentów [REDACTED] <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do wycofania z leczenia); ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. <p>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY); ▪ Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR). <p>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym; ▪ Koszt inkrementalny. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT). W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania sekukinumabu we analizowanej populacji pacjentów, włączane będą również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana; ^odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ oraz 100% poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI; ^^odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali IGA lub PGA;

*Dopuszcza się włączenie badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, pod warunkiem dostępu do dodatkowych danych (np. udostępnionych przez Zleceniodawcę lub organy regulujące: EMA). W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

9. ZAŁĄCZNIKI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header text]		
[Redacted header text]	[Redacted header text]	[Redacted header text]
[Redacted content]	[Redacted content]	[Redacted content]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p>		
---	--	--

<p>[Redacted text block]</p>		
------------------------------	--	--

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Ponizej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r. [76].

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



9.3. Kwestionariusze do oceny nasilenia łuszczycy oraz jakości życia osób z łuszczycą

Ocena zaawansowania łuszczycy - PASI

Chory

Nr historii choroby pacjenta

Data oceny PASI:

PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień	Brak	Lekki	Średni	Nasilony	Bardzo nasilony		
Naciek							
Luska							
Powierzchnia	0	<10%	≥10<30%	≥30<50%	≥50<70%	≥70<90%	≥90%

	Głowa (G)	Tułów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Naciek (I)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Luska (D)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Suma = E+I+D	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Powierzchnia (A)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Suma x A	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	x0,1 =	x0,3 =	x0,2 =	x0,4 =
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
+	<hr/>			
PASI =	<input type="text"/>			

.....
 podpis i pieczęć lekarza leczącego

Ocena zaawansowania łuszczycy - BSA

Chory
 imię i nazwisko

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

nr PESEL

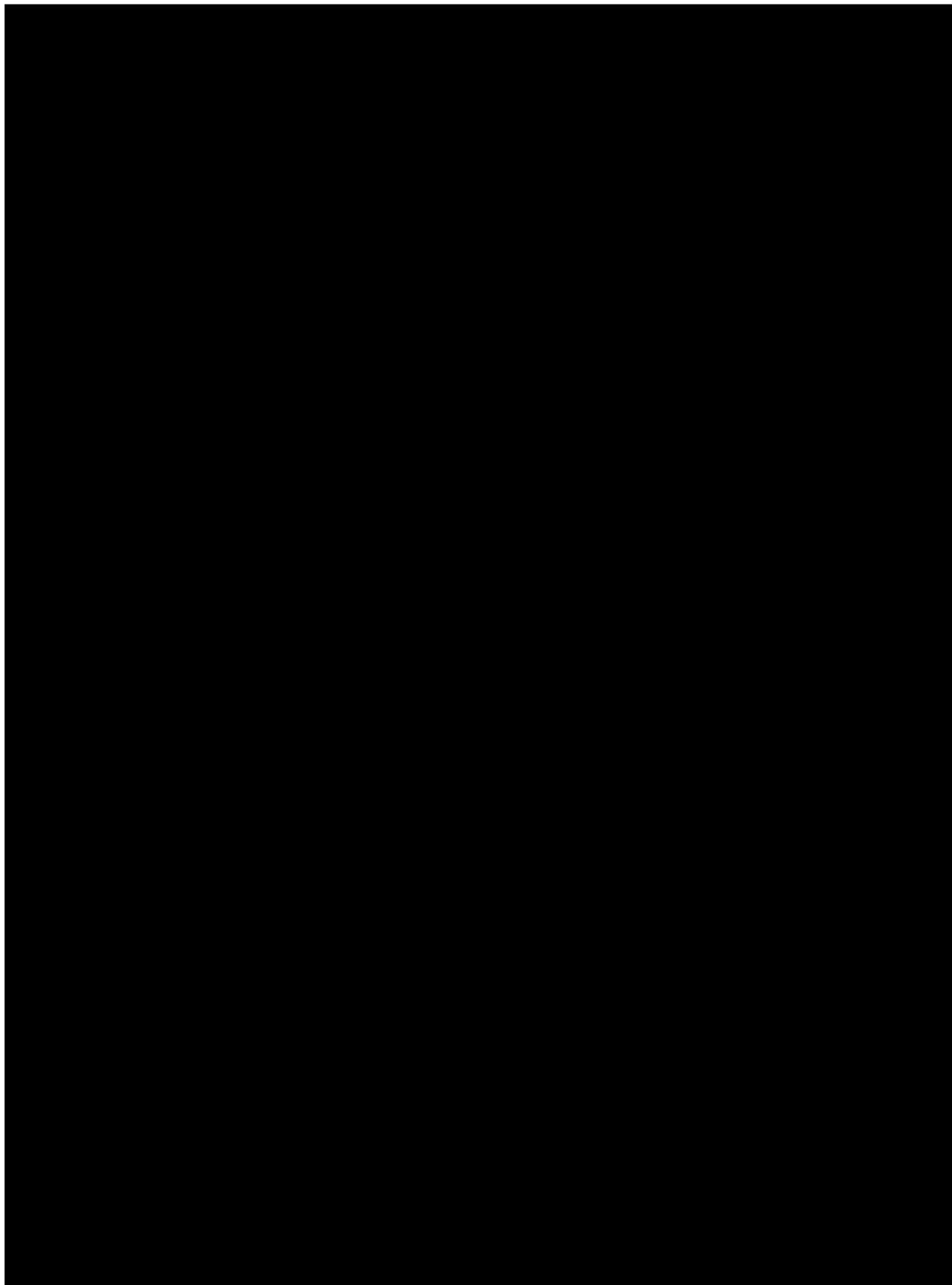
Nr historii choroby pacjenta

Data oceny BSA:
 dzień miesiąc rok

Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA – *Body Surface Area*)
 (Uwaga: pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała).

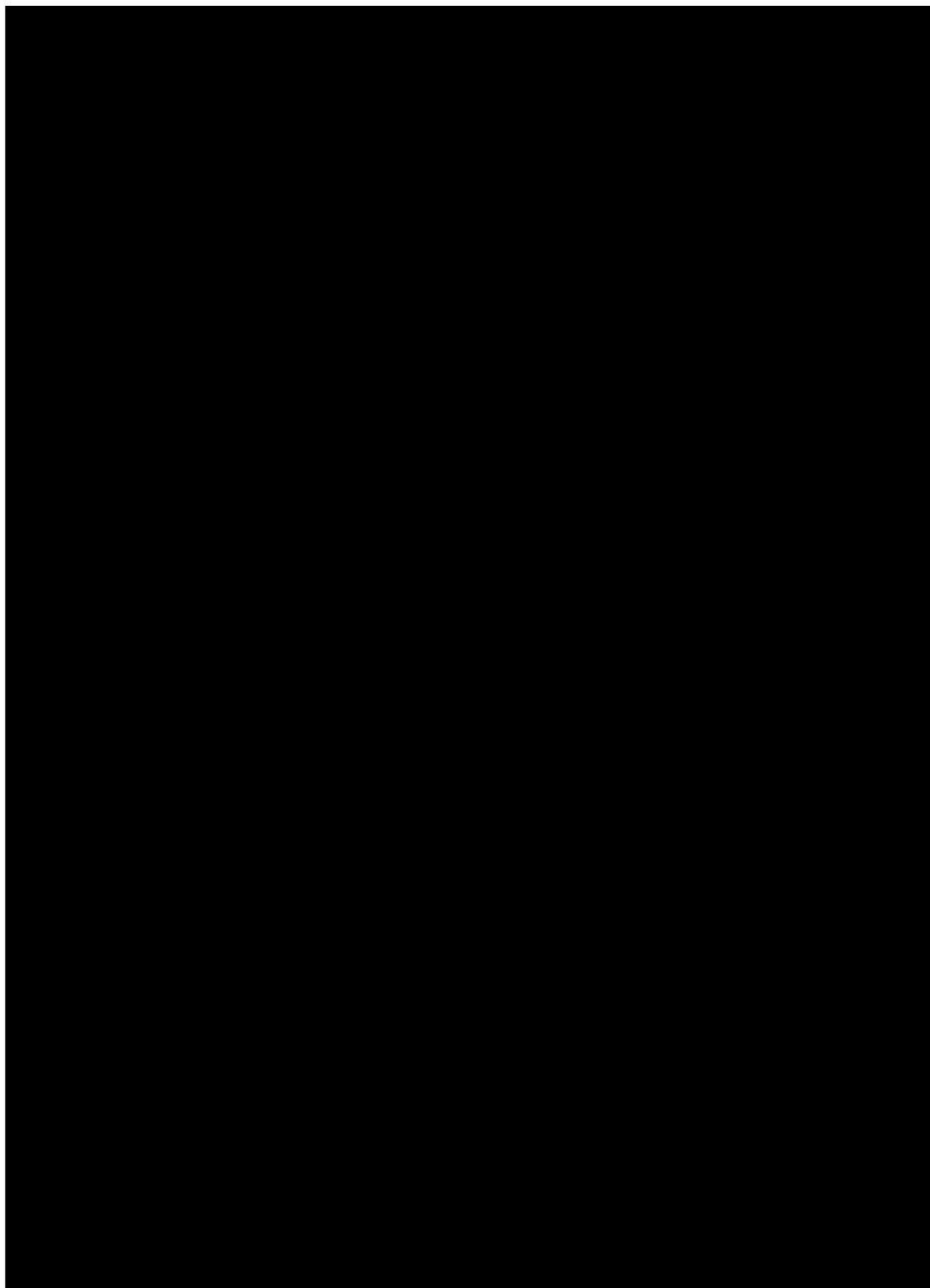
Okolica ciała	Maksymalna powierzchnia		BSA
Głowa i szyja	9%		<input type="text"/> %
Prawa kończyna górna	9%		<input type="text"/> %
Lewa kończyna górna	9%		<input type="text"/> %
Klatka piersiowa	9%		<input type="text"/> %
Brzuch	9%		<input type="text"/> %
Górna część pleców	9%		<input type="text"/> %
Dolna część pleców	9%		<input type="text"/> %
Prawe udo	9%		<input type="text"/> %
Lewe udo	9%		<input type="text"/> %
Prawe podudzie	9%		<input type="text"/> %
Lewe podudzie	9%		<input type="text"/> %
Zewnętrzne narządy płciowe	1%		<input type="text"/> %
Razem	100%	BSA całkowite	<input type="text"/> %

.....
 podpis i pieczęć lekarza leczącego



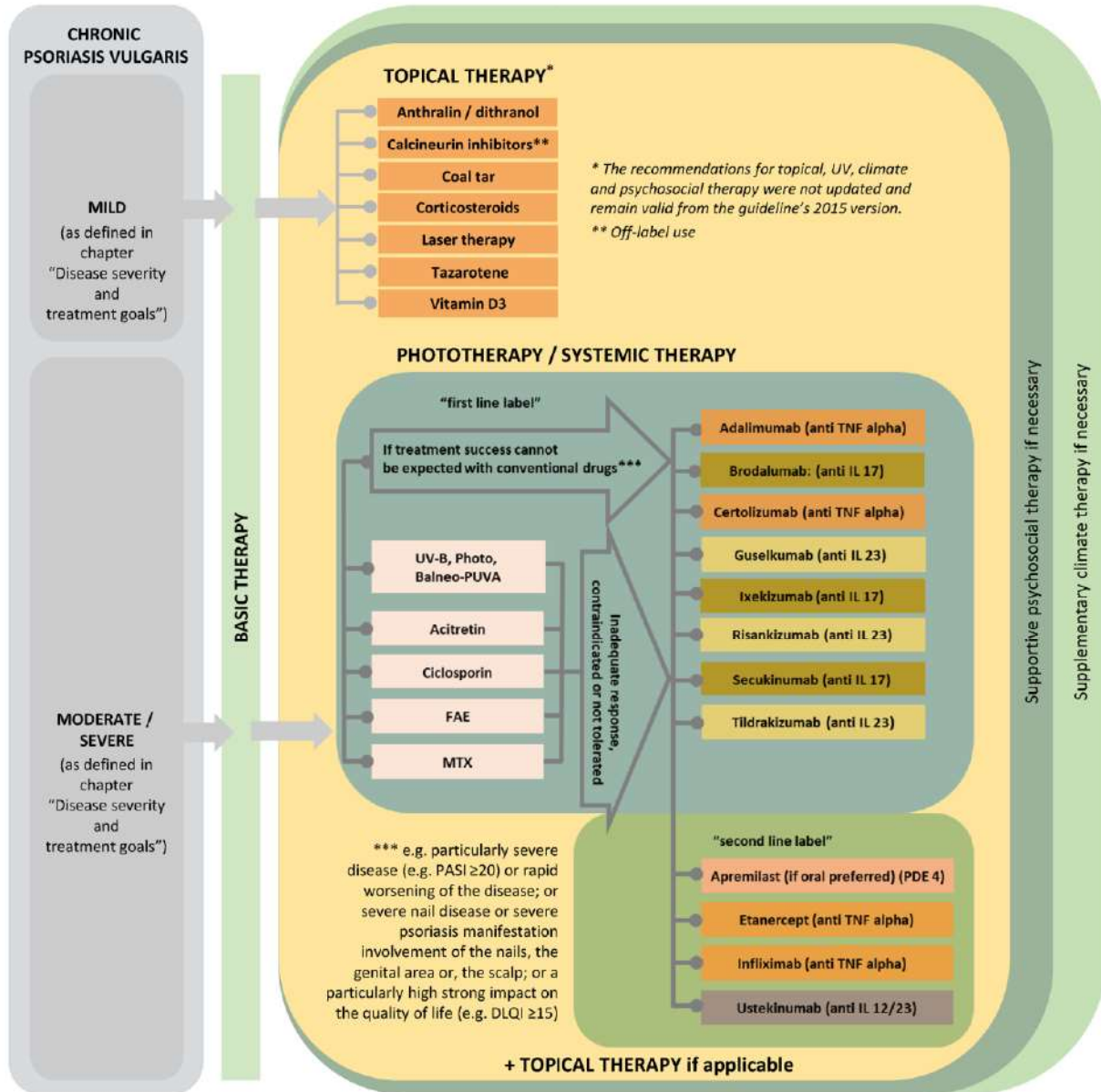


.....
podpis i pieczęć lekarza leczącego



9.4. Zagraniczne wytyczne kliniczne – dodatkowe dane

- Niemieckie wytyczne kliniczne: *Nast 2021* [65]:



▪ Szwedzkie wytyczne kliniczne (STP 2021): Maul 2021 [57]:

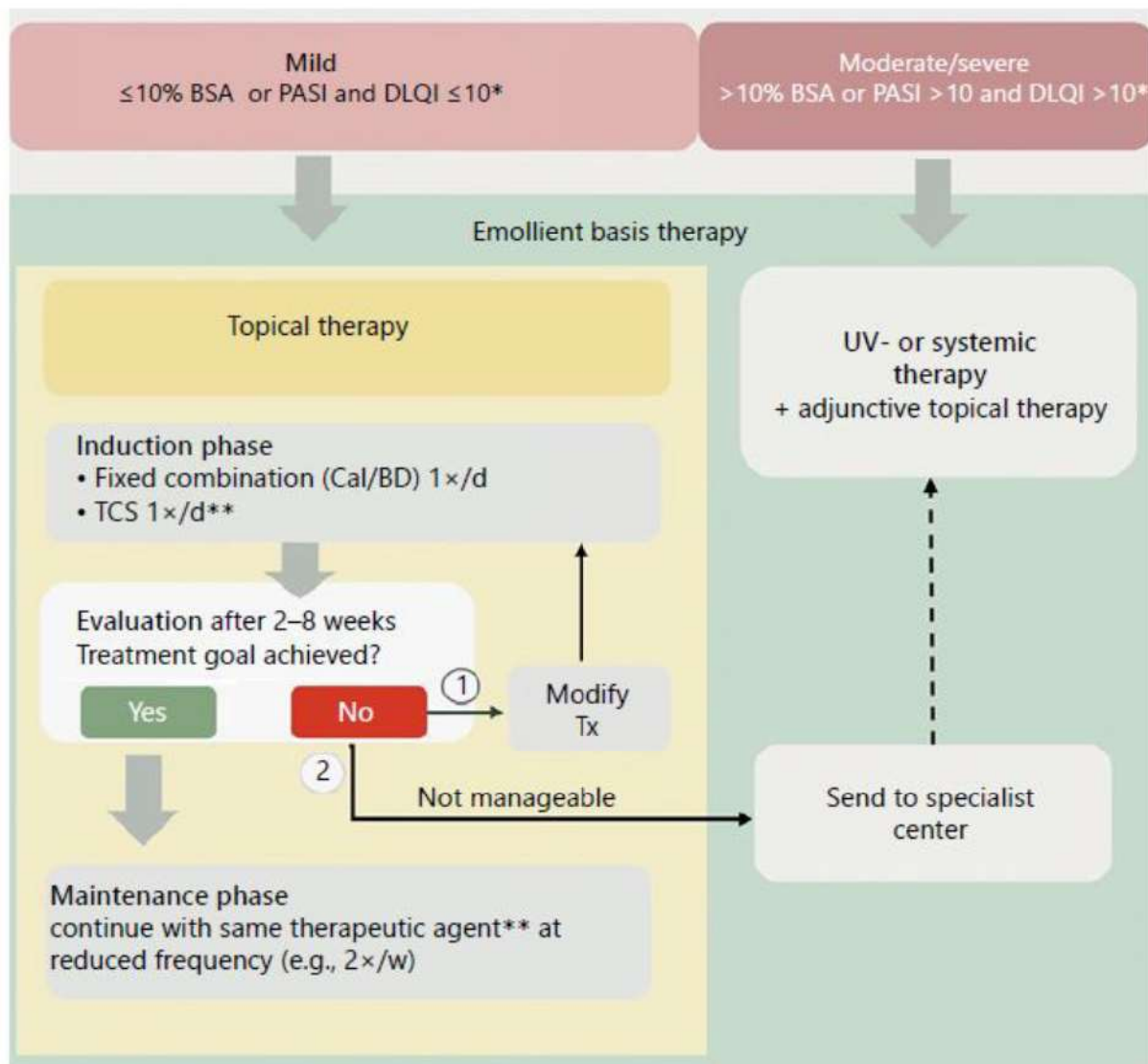


Fig. 1. Topical treatment pathway for plaque psoriasis (images used with the courtesy of J.-T.M.). * Consider the “upgrade criteria” [4]. ** TCS should not be prescribed for daily use for > 8 weeks and ideally for only 2–4 weeks and then with reduced frequency (class IV for a maximum of 2–4 weeks). BD, betamethasone dipropionate; BSA, body surface area; Cal, calcipotriol; DLQI, Dermatological Life Quality Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; TCS, topical corticosteroids; Tx, treatment; w, week; d, day.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016
2. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
3. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <https://awmsg.nhs.wales/>
4. AWMSG Cosentyx®: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/secukinumab-cosentyx2/> [data dostępu: 26.07.2021].
5. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwitz M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. ELSEVIER Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s.1246-1253.
7. Borek E et al., Potrzeby pacjentów z łuszczycą w Polsce, <https://luszczycyca.edu.pl/wp-content/uploads/2017/09/raport-potrzeby-pacjentw-z-uszczyc-w-polsce.pdf> [data dostępu: 28.07.2021]
8. Bożek A, Reich A, W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? Forum Dermatologicum 2016, tom 2, nr 1, 6–11.
9. British Association of Dermatologists. Treatments for moderate or severe psoriasis. February 2021, <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=124&itemtype=document> [data dostępu: 27.07.2021]
10. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
11. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee, 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2016, Vol. 20(5) 375-431.
12. Charakterystyka Produktu leczniczego Benepali; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 27.07.2021].
13. Charakterystyka Produktu leczniczego Cosentyx®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 21.07.2021 r. [data dostępu: 27.07.2021].
14. Charakterystyka Produktu leczniczego Enbrel®; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel/>; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 26.07.2021].
15. Charakterystyka Produktu leczniczego Erelzi; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erelzi/>; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 27.07.2021].
16. Charakterystyka Produktu leczniczego Humira®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf; [data dostępu: 26.07.2021].
17. Charakterystyka Produktu leczniczego Stelara®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf; [data dostępu: 26.07.2021].
18. Charakterystyka Produktu leczniczego Taltz®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 26.07.2021].
19. Cosentyx®, label, FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125504s000lbl.pdf [data dostępu: 26.07.2021].
20. Cyran M, Łuszczycyca skóry – współczesne możliwości terapii, Kosmetologia Estetyczna 2013, 4, vol. 2.
21. Dobosz A. Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie łuszczycy. http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer_wydania=3010&art=1 [data dostępu: 26.07.2021].

- [REDACTED]
25. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Siegel M, Stoff B, Strober B, Wu JJ, Hariharan V, Menter A. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Feb;84(2):432-470.
26. EMA approval for Cosentyx®: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cosentyx-receives-eu-approval-first-line-systemic-treatment-pediatric-psoriasis> [data dostępu: 26.07.2021].
27. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Cosentyx – sekukinumab, EMA/CHMP/171152/2020
28. EMA: Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 2004). Data for coming into operations: June 2005 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf. [data dostępu: 26.07.2021].
- [REDACTED]
30. Feldman SR et al., The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives, *Am Health Drug Benefits*, 2016; 9(9): 504-513.
- [REDACTED]
32. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D, Management of psoriasis in adolescence, *Adolesc Health Med. Ther.*, 2014, 5: 25–34.
33. Gaskins et al., Methods report: Update of the German S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, 2017, AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3.
34. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss): <https://www.g-ba.de/>
- [REDACTED]
36. Gliński W. Postępowanie w łuszczycy. http://www.lekseek.com/PDF/luszczycza_2007.pdf
37. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>
- [REDACTED]
- [REDACTED]
40. <https://www.ema.europa.eu/en>
41. <https://www.termedia.pl/dermatologia/Swiatowe-Zgromadzenie-Zdrowia-przyjelo-Rezolucje-dotyczaca-luszczycy,12994.html>; [data dostępu: 28.07.2021].
- [REDACTED]
43. International League of Dermatological Societies. Guidance on the use of systemic therapy for patients with psoriasis/atopic dermatitis during the covid-19 (sars-cov-2, coronavirus) pandemic (updated guidance march 2021). <https://ilds.org/wp-content/uploads/2021/03/ILDS-Guidance-on-the-use-of-systematic-therapy-during-the-COVID-19-pandemic-Update-March-2021.pdf> [data dostępu: 16.07.2021]
44. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
- [REDACTED]
46. Jastrzębska-Więsek M, Wasik A, Grabień M, Partyka A. (2013) Łuszczycza zwyczajna – etiologia i farmakoterapia. *Farm Pol* 69(5):311–322.
47. Kanikowska A, Pawlaczyk M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatologia Kliniczna* 2006, 8 (2): 132-136.

48. Kolios, Antonios G A; Yawalkar, Nikhil; Anliker, Mark; Boehncke, Wolf-Henning; Borradori, Luca; Conrad, Curdin; Gilliet, Michel; Häusermann, Peter; Itin, Peter; Laffitte, Emmanuel; Mainetti, Carlo; French, Lars E; Navarini, Alexander A. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2016, 232(4):385-406.

50. Krzaczynski J, Strzałka-Mrozik B, Farmakologiczne i nefarmakologiczne metody terapii łuszczycy ze szczególnym uwzględnieniem leków biologicznych, *Farm Pol*, 2020, 76(6): 333–343.

52. Langner A., Ambroziak M., Stąpór W. Łuszczycyca - etiopatogeneza i leczenie. *Przewodnik Lekarza* 3/2003.

53. Łuczowska M., Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005, 7: 38-49.

54. Maciejewska J. Łuszczycyca.

<https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74363,łuszczycyca#:~:text=Najcz%20miany%20powierzchni%20chorzy%20maj%20gor%20ostatni%20dost%20p%2026.07.2021.>

57. Maul J, -T, Anzengruber F, Conrad C, Cozzio A, Häusermann P, Jalili A, Kolios A, G, A, Laffitte E, Lapointe A, -K, Mainetti C, Schlapbach C, Trüeb R, Yawalkar N, Dippel M, Navarini A, A: Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris: The Swiss Treatment Pathway. *Dermatology* 2021;237:166-178. doi: 10.1159/000512930.

59. Miękoś-Zydek B et al., Jakość życia pacjentów z łuszczycą, *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII, 6: 273–277.

60. Mocarska A et al., Stygmatyzacja osób z łuszczycą oraz jej wpływ na samoocenę, akceptację choroby i występowanie depresji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku Wydział Nauk o Zdrowiu, 2020, https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/WNoZ_jednostki/wnoz-z-zintegrowanej-opieki-medycznej/monografie/stygmatyzacja_osob_z_łuszczycyca_oraz_jej_wplyw_na_samoocene%20akceptacje_choroby_i_wystepowanie_depresji.pdf; [data dostępu: 26.07.2021].

61. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. i wsp. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch. Dermatol. Res.* 2011; 303: 1–10.

62. Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A, Szepietowski J. TNF-(alpha) inhibitors in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: How to choose the patient and monitor therapy? *Dematol Kliniczna* 2009;11(4):226-36.

63. Narbutt J., Lesiak A., Dąbkowska B., Reich A., Gajos G. Tak, leczę łuszczycę. Poradnik dla pacjenta. https://prowly-uploads.s3.eu-west-1.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/25286/Poradnik_pacjenta_uszczycyca.pdf [data dostępu: 28.07.2021].

64. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [data dostępu: 26.07.2021].

65. Nast A. Dressler C. Guideline development report: Update of the German S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001m_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-03.pdf); German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm – Part 1: Treatment goals and treatment recommendations [data dostępu: 27.07.2021 r.]

66. Nast et al. European Dermatology Forum, EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris, Last updated: 2021.

67. Nast et al., S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018 May;16(5):645-669.

68. Neneman A, Adamski Z, Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 6, 447–453.

69. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
71. NICE, Psoriasis: assessment and management (CG153), <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701> [data dostępu: 27.07.2021].
72. NICE, Systemic non-biological therapy for psoriasis. NICE Pathway last updated: 02 March 2021: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis/systemic-non-biological-therapy-for-psoriasis.pdf> [data dostępu: 27.07.2021]
73. NICE. Systemic biological therapy for psoriasis. NICE Pathway last updated: 02 March 2021: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis/systemic-biological-therapy-for-psoriasis.pdf> [data dostępu: 27.07.2021]
74. NICE. Psoriasis overview NICE Pathways: last updated: 02 March 2021: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis/psoriasis-overview.pdf> [data dostępu: 27.07.2021].
75. Nockowski P., Baran W. Nowoczesne podejście do leczenia łuszczycy. *Terapia* nr 3., z. 1 (163) Marzec 2005.
76. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.44): <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r> [data dostępu: 26.07.2021].
77. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy - BSA. Załącznik nr 11b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
79. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy - PASI. Załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
80. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ* 2020;369:m1590.
81. Partyka A et al., Zastosowanie leków biologicznych w terapii łuszczycy, *Postępy Hig Med Dosw* (online), 2018; 72.
82. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
85. Placek W. Łuszczycy (Psoriasis vulgaris). [http://luszczycy.org.pl/p1/?luszczycy-\(psoriasis-vulgaris\)](http://luszczycy.org.pl/p1/?luszczycy-(psoriasis-vulgaris)) [data dostępu: 28.07.2021].
86. Psoriasis Treatment: Unmet Needs Present 2019 Opportunities: <https://www.pm360online.com/psoriasis-treatment-unmet-needs-present-2019-opportunities/> [data dostępu: 26.07.2021].
87. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
88. Reich A, Szpietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna* 2011, 13 (2): 57-68.
89. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Placek W, Rudnicka L., Szpietowski J. Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 92–108; DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258>.
90. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Placek W, Rudnicka L., Szpietowski J. Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 110–137; DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.95259>.
91. Romańska-Gocka K, *Farmakoterapia łuszczycy*, *Farm Pol*, 2009, 65(9): 647-654.

93. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 94. Samselska D., Kurowska A. Raport AMICUS Fundacji Łuszczycy i ŁZS PT. Łuszczycy. Optymalizacja leczenia. Warszawa 2021. Patronat: Konsultant krajowa ds. dermatologii i wenerologii: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant wojewódzka ds. dermatologii i wenerologii województwa mazowieckiego: prof. dr hab. n. med. Irena Walecka; Unia Stowarzyszeń Chorych Na Łuszczycę i ŁZS; <https://amicusfundacja.org/wp-content/uploads/2021/05/Raport-Luszczycy.-Optymalizacja-leczenia.pdf> [data dostępu: 28.07.2021].
 95. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
 96. Silverberg NB, Pediatric psoriasis: an update Therapeutics and Clinical Risk Management 2009;5 849–856.
 97. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 98. Smith et al., British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update, British Journal of Dermatology (2020) 183, pp628–637.
- [REDACTED]
100. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 8 lipca 2020 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2020, poz. 48 http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/48/akt.pdf; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 26.07.2021].
 101. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 102. Walniczek P, Problem jakości życia u pacjentów z łuszczycą, Współczesne Pielęgniarstwo i Ochrona Zdrowia, 2018, Vol. 7, Nr 3; 70-72.
 103. Zięciak T et al., Poczucie stygmatyzacji a objawy depresyjne u osób chorych na łuszczycę, Psychiatr. Pol. 2017; 51(6): 1153–1163.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena powierzchni ciała objętej łuszczycą a wskaźnik 0-6 w celu obliczania PASI [Załącznik 9.3]	13
Tabela 2. Leczenie w zależności od nasilenia choroby – zalecenia ogólne PTD 2020 [89]	17
.....	18
.....	19
.....	20
.....	20
Tabela 7. Działania niepożądane i przeciwwskazania do fototerapii i fotochemoterapii.	26
Tabela 8. Charakterystyka leków biologicznych blokujących czynniki martwicy nowotworów α	28
Tabela 9. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 17	29
Tabela 10. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 12/23 i interleukinę 23	29
Tabela 11. Wytoczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej	30
.....	30
Tabela 12. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)	36
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Cosentyx® [13]	37
.....	40
Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx® łuszczycy plackowatej	43
.....	45
.....	47
Tabela 18. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	51
Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)	55
.....	61
.....	62

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Patogeneza zmian łuszczycowych [81]	10
Rysunek 2 Metody terapeutyczne w łuszczycy w zależności od stopnia nasilenia	17
Rysunek 3 Cele terapeutyczne w łuszczycy według PTD 2020	23