





**Analiza problemu decyzyjnego  
etanerceptu (Enbrel<sup>®</sup>) w leczeniu  
łuszczycy zwykłej (plackowatej)**





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PROBLEM DECYZYJNY</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.1. Populacja</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.1.1. Problem zdrowotny</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1.1.2. Istniejąca praktyka (leczenie)</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1.2. Interwencja oceniana [1]</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1.2.1. Wskazania do stosowania [1]</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1.2.1. Dawkowanie [1]</b> .....	<b>32</b>
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	<b>33</b>
<b>3.1.2.3. Przeciwwskazania [1]</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1.2.4. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji</b> .....	<b>37</b>
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	<b>39</b>
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	<b>45</b>
<b>3.1.3.1. Leczenie standardowe</b> .....	<b>47</b>
<b>3.1.3.2. Adalimumab [77]</b> .....	<b>47</b>
<b>3.1.3.3. Infliksymab [78]</b> .....	<b>47</b>
<b>3.1.3.4. Ustekinumab [79]</b> .....	<b>48</b>
<b>3.1.4. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce</b> .....	<b>49</b>
<b>3.1.5. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>53</b>
<b>3.1.6. Typ badania</b> .....	<b>55</b>
<b>4. ZAŁĄCZNIK</b> .....	<b>56</b>
<b>4.1. Podsumowanie</b> .....	<b>56</b>
<b>4.2. Siła rekomendacji – skale oceny</b> .....	<b>57</b>
<b>4.2.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i></b> .....	<b>57</b>
<b>4.2.2. Skala oceny rekomendacji wg wytycznych <i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)</i></b> .....	<b>58</b>
<b>4.2.3. Skala oceny rekomendacji wg wytycznych <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) i Berufsverband Deutscher Dermatologen (2012)</i></b> .....	<b>58</b>
<b>4.2.4. Ocena zaawansowania łuszczycy – BSA [17]</b> .....	<b>59</b>
<b>4.2.5. Ocena zaawansowania łuszczycy – DLQI [18]</b> .....	<b>60</b>
<b>4.2.6. Ocena zaawansowania łuszczycy – PASI [19]</b> .....	<b>62</b>
<b>5. SPIS TABEL</b> .....	<b>63</b>
<b>6. SPIS ILUSTRACJI</b> .....	<b>64</b>
<b>6. PIŚMIENICTWO</b> .....	<b>65</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Lista osób zaangażowanych w tworzenie analizy problemu decyzyjnego stanowiącego część raportu HTA w 2008 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lista osób zaangażowanych w tworzenie analizy problemu decyzyjnego (2011 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lista osób zaangażowanych w tworzenie aktualizacji analizy problemu decyzyjnego (2012 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8/305  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAD</b>	<i>American Academy of Dermatology</i>
<b>ACE-blokery</b>	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i> )
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>ANA</b>	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>antinuclear antibodies</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BAD</b>	<i>British Association of Dermatology</i>
<b>BDI</b>	skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i> )
<b>BSA</b>	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> )
<b>BVDD</b>	<i>Deutscher Dermatologen</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CDA</b>	<i>Canadian Dermatology Association</i>
<b>CDLQI</b>	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych w populacji dzieci (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
<b>DDG</b>	<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>
<b>DLQI</b>	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>DMARD</b>	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drug</i> )
<b>EADV</b>	<i>European Academy of Dermatology and Venerology</i>
<b>EDF</b>	<i>European Dermatology Forum</i>
<b>EFA</b>	efalizumab
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i> )

<b>ETA</b>	etanercept
<b>FACIT-F</b>	kwestionariusz jakości życia stosowany u pacjentów z chorobami przewlekłymi dotycząca zmęczenia ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HAM-D</b>	skala depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HLA</b>	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i> )
<b>INF</b>	infliksymab
<b>IPC</b>	<i>International Psoriasis Council</i>
<b>i.v.</b>	dożylnie (ang. <i>intravenosus</i> )
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>m-c</b>	miesiąc
<b>MIZS</b>	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OB.</b>	odczyn Biernackiego
<b>PASI</b>	skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>

<b>PD</b>	poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i> )
<b>PDI</b>	wskaźnik (ang. <i>Psoriasis Disability Index</i> )
<b>PGA</b>	<i>Physician's Global Assessment</i>
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
<b>PL</b>	placebo
<b>PsA</b>	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>psoriatic arthritis</i> )
<b>PsO</b>	łuszczycyca zwykła (ang. <i>psoriasis</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>pts</b>	pacjenci
<b>PUVA</b>	naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RePUVA</b>	retinoidy podawane z terapią PUVA
<b>RTG</b>	rentgenografia
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>s.c.</b>	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SF-36</b>	kwestionariusz jakości życia (ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SZ</b>	siła zaleceń (ang. <i>grade of recommendation</i> )
<b>TB</b>	gruźlica (ang. <i>tuberculosis</i> )
<b>TNF-α</b>	czynnik martwicy nowotworu α (ang. <i>tumor necrosis factor α</i> )
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>UST</b>	ustekinumab



<b>UV</b>	ultrafiolet
<b>vs</b>	<i>versus</i>
<b>wg</b>	według
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>ww.</b>	wyżej wymienione
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. <i>ankylosing spondylitis</i> )

### 3. PROBLEM DECYZYJNY

#### 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) o ciężkim przebiegu jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu łuszczycy plackowatej, a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Enbrel®). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

##### 3.1.1. Populacja

###### **Populacja docelowa**

Badaną populację stanowią dzieci i młodzież (od 6 do 18 roku życia) oraz dorośli pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy nie odpowiedzieli na leczenie<sup>1</sup> lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat, retinoidy lub PUVA.

Preparat Enbrel® wskazany jest w leczeniu dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) oraz w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie [1]. Biorąc pod uwagę kryterium rozpoznania łuszczycy o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – PASI > 10, BSA > 10, DLQI (CDLQI) > 10 – można uznać, że populacja docelowa i populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym są zbieżne.

---

<sup>1</sup> Zgodnie z ChPL dla leku Enbrel®, pacjenci z grupy „nieodpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

[REDACTED]

Należy podkreślić, iż Prezes AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) z dniem 24 października 2011 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania etanerceptu, jako jednego z leków biologicznych w ramach programu terapeutycznego, jako świadczenia gwarantowanego. Program jest skierowany do osób dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, PUVA), ze wskaźnikiem PASI (*The Psoriasis Area and Severity Index*) większym niż 10, DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) większym niż 10 i BSA (*Body Surface Area*) większym niż 10 (AOTM 77/2011) [83]. Należy nadmienić, iż ocena nasilenia procesu łuszczycowego w programie terapeutycznym zaopiniowanym przez AOTM jest zgodna z definicją ciężkiej łuszczycy przedstawioną w ww projekcie programu lekowego.

A zatem, populacją docelową rozpatrywaną w niniejszym przeglądzie są dzieci, młodzież oraz dorośli pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) określonej na podstawie kryteriów PASI, DLQI (CDLQI) oraz BSA (PASI > 10, DLQI (CDLQI) > 10 oraz BSA > 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat, retinoidy lub PUVA.

Rozpatrywana populacja docelowa stanowi rozszerzenie populacji (o dzieci powyżej 6 roku życia) zaopiniowanej przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami

biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego (AOTM 77/2011) [83].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **3.1.1.1. Problem zdrowotny**

#### **Definicja**

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 [4, 7]. Łuszczycą może współistnieć z innymi schorzeniami np. zapalnymi chorobami jelit, jak również może predysponować do rozwoju tzw. zespołu metabolicznego [8].

## ***Etiologia i patogeneza***

Łuszczycą jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie jednak przyczyna łuszczycy pozostaje ciągle nieznaną. 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 [5, 9]. 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 parakeratocyczna warstwa rogowa. W skórze właściwej obserwuje się natomiast poszerzenia i zniekształcenia w obrębie powierzchownego spłotu naczyniowego. Jak dotąd nie poznano mechanizmu prowadzącego do wyżej opisanych patologii w skórze chorych na łuszczycę. Przy czym na rozwój tych zmian mają niewątpliwie wpływ czynniki genetyczne [5]. Na podstawie badań wyróżnia się 2 typy łuszczycy:

- typ I - (młodzieńczy, dziedziczny) choroba pojawia się przed 40 r. ż., występuje częściej wśród członków rodziny oraz charakteryzuje się ciężkim przebiegiem oraz skłonnością do zmian erytrodermicznych. Ten typ związany jest z obecnością antygeny HLA-Cw6 u około 80% chorych. Odmiana ta stanowi około 75% przypadków łuszczycy zwykłej;
- typ II- (dorosłych, sporadyczny) choroba ujawnia się po 40 r.ż. 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 [5, 10].

## ***Czynniki predysponujące do wystąpienia łuszczycy***

U chorego predysponowanego genetycznie dochodzi do pierwszego wysiewu choroby i kolejnych nawrotów najczęściej pod wpływem czynnika spustowego, endogennego lub egzogennego [5].

### ➤ ***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 przyczyniać się do ujawnienia się łuszczycy.
2. Leki - do leków mogących wywołać zmiany łuszczycowe zaliczono pochodne litu, leki przeciwmalaryczne,  $\beta$ -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 [5, 11].
4. Czynniki endokrynne - wahania hormonalne spotykane w ciąży lub w okresie menopauzy, hipokalcemia mogą indukować zmiany łuszczycowe [5].
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 [5].

➤ **Czynniki egzogenne**

Do czynników środowiskowych, które mogą prowokować wystąpienie łuszczycy zalicza się m.in.: promieniowanie UV, oparzenia, ekspozycję na substancje toksyczne oraz dermatozy zapalne [5].

➤ **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 [5].

**Objawy kliniczne i rokowanie**

Wykwitem pierwotnym w łuszczycy jest czerwono-brunatna grudka o drobнопłatowym złuszczeniu powierzchni. Grudki zlewają się w większe blaszki i tworzą ogniska łuszczycowe pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami [12].

Zmiany łuszczycowe mogą zajmować rozległe powierzchnie skóry. Obraz kliniczny zmian łuszczycowych może być zróżnicowany w zależności od odmiany łuszczycy. Najczęściej spotykaną odmianą choroby jest łuszczycyca 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 [4].

W tabeli poniżej przedstawiono odmiany łuszczycy wraz z opisem oraz rokowaniem.

**Tabela 1.**  
**Odmiany łuszczycy [4]**

Postać łuszczycy	Opis	Rokowanie
<b>Łuszczycza kropelkowata (psoriasis guttata)</b>	Gwałtowny wysiew licznych ognisk o średnicy 0,5 -1,5 cm, zazwyczaj na skórze tułowia u dzieci i młodzieży po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła	Pomyślne, u wielu pacjentów trwałe wyleczenie
<b>Erythrodermia łuszczycowa (erythrodermia psoriatica)</b>	Początek gwałtowny lub stopniowy, polegający na występowaniu rozległych zmian rumieniowatych, zwykle u pacjentów z łuszczycą plackowatą (jakkolwiek zmiany mogą wystąpić na podłożu skóry uprzednio niezmienionej); typowe ogniska łuszczycowe są mniej wyraźne lub nie występują; najczęstszą przyczyną wystąpienia erythrodermii łuszczycowej jest niewłaściwe stosowanie zewnętrznych lub ogólnoustrojowych preparatów kortykosteroidów lub fotochemoterapii	Dobre, pod warunkiem wyeliminowania czynników wyzwalających
<b>Uogólniona łuszczycza krostkowa</b>	Gwałtowny wysiew rozległych zmian rumieniowych oraz jałowych krost	W przypadkach nie leczonych schorzenie może prowadzić do śmierci z powodu niewydolności mięśnia sercowego
<b>Łuszczycza krostkowa dłoni i podeszew</b>	Stopniowy wysiew głęboko usadowionych krost na dłoniach i podeszwach; zaostżenia schorzenia mogą wywołać występowanie nasilonych dolegliwości bólowych, prowadząc do znacznego upośledzenia; typowe wykwity łuszczycowe mogą być nieobecne	Okresowe zaostżenia przedzielone remisjami
<b>Łuszczycza odwrócona (psoriasis inversa)</b>	Zmiany łuszczycowe zlokalizowane w obrębie pachwin, pośladków, dołów pochwowych, w okolicach podsutkowych, w fałdach pod małżowinami usznymi oraz błonie śluzowej żołądki; w częściach środkowych lub na obrzeżach zajętych obszarów może dochodzić do tworzenia się pęknięć i rozpadlin	Zaostżenia przedzielone okresami remisji
<b>Łuszczycza paznokci</b>	Paznokcie naparstkowate z obecnością punkcikowatych zagłębień, o postrzępionych brzegach, przebarwienia płytki paznokciowej (opisywane, jako objaw plamy oleju) i/lub zgrubienie płytki paznokciowej z obecnością lub bez odklejania się łożyska; zmiany łuszczycowe mogą przypominać zmiany płytki paznokciowej w przebiegu zakażenia grzybiczego. Zmiany paznokciowe dotyczą 30-50% pacjentów z różnymi postaciami łuszczycy	W wielu przypadkach brak reakcji na leczenie
<b>Łuszczycza dystalnych części palców (Acrodermatitis continua Hallopeau)</b>	Postać łuszczycy krostkowej ograniczona do dystalnych części palców rąk lub paluchów stóp; krostki niekiedy w obrębie tylko jednego palca; krostki w czasie ustępowania zmian zastępowane są przez łuski i strupy	Zaostżenia przedzielone okresami remisji
<b>Łuszczycza stawowa</b>	Łuszczycza skóry lub paznokci może poprzedzać zajęcie stawów lub ujawnić się później. Zmiany skórne mogą być ukryte na skórze owłosionej głowy, w fałdach pośladkowych lub w pępku i mogą nie zostać niezauważone przez pacjenta. Choroba obejmuje przede wszystkim stawy międzypaliczkowe dalsze palców dłoni i stóp. Często stwierdza się asymetryczne zajęcie dużych i małych stawów łącznie ze stawami krzyżowo-biodrowymi i stawami kręgosłupa. Guzki reumatoidalne są nieobecne	Ma zazwyczaj ciężki, nawrotowy przebieg i jest oporna na leczenie [10]

Łuszczycza 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 [4].

### Rozpoznanie

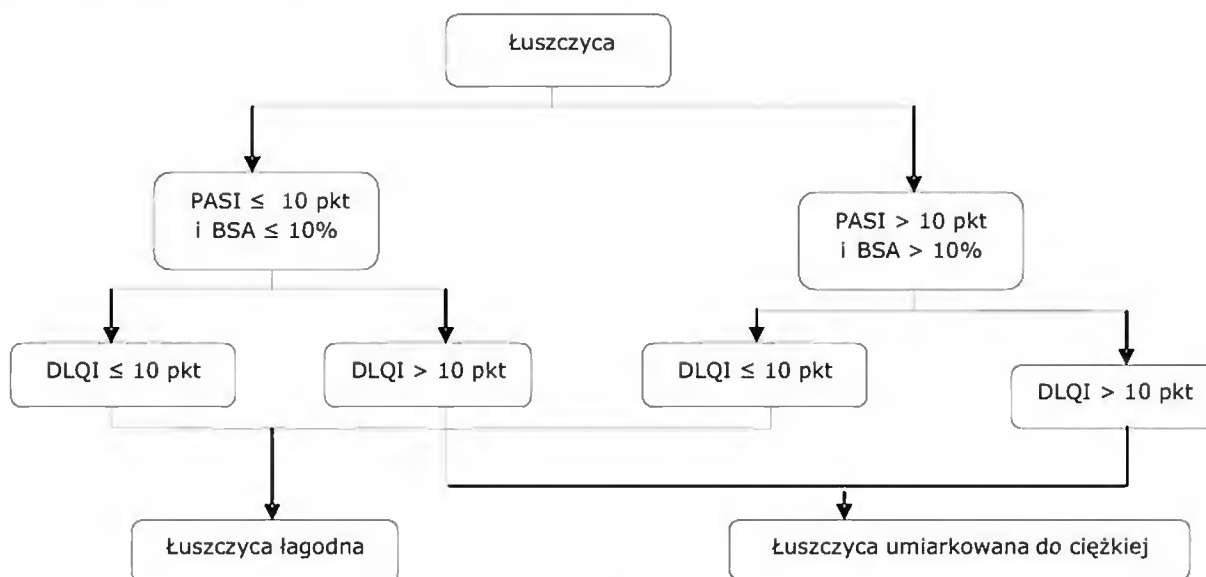
Rozpoznanie najczęściej stawia się na podstawie obrazu klinicznego oraz rozmieszczania zmian skórnych. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę łojotokowe zapalenie skóry, zakażenia grzybicze skóry gładkiej, skórną postać toczenia rumieniowatego układowego, wyprysk, liszaj płaski, łupież różowy, przedinwazyjną postać raka kolczysto-komórkowego, liszaj przewlekły prosty oraz kiłę drugorzędową. Rzadko zachodzi konieczność badania biopsyjnego, a jego wynik może być niediagnostyczny [4].

Nasilenie procesu łuszczycowego przedstawiono na podstawie wytycznych grupy ekspertów z krajów Unii Europejskiej z 2010 [13]. Zgodnie z konsensusem europejskim, w ocenie ciężkości łuszczycy zastosowanie mają trzy wskaźniki: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) oraz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). W przypadku pacjentów, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI, ocenę nasilenia zmian chorobowych można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA. Wyróżniono dwa rodzaje łuszczycy zwykłej: łuszczycę łagodną i łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Jako łuszczycę łagodną traktuje się wszystkie przypadki choroby, w których PASI wynosi  $\leq 10$  punktów, BSA  $\leq 10\%$  oraz DLQI  $\leq 10$  punktów. Jeśli PASI lub BSA wynosi powyżej 10 oraz DLQI także powyżej 10, wtedy rozpoznajemy u pacjentów łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej (Na rysunku poniżej przedstawiono klasyfikację ciężkości łuszczycy zwyczajnej).

Rysunek 1) [13].

Na rysunku poniżej przedstawiono klasyfikację ciężkości łuszczycy zwyczajnej.

**Rysunek 1.**  
**Klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej [13]**



Powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej wskaźnikiem określającym stopień nasilenia łuszczycy jest skala PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) [14, 16]. 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. Wartość PASI jest sumą wskaźników obliczonych osobno dla 4 obszarów skóry przyjmując, że:

- 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 wskaźnik od 0-6.

**Tabela 2.**

**Ocena powierzchni ciała objętej łuszczycą a wskaźnik 0-6 w celu obliczania PASI [14, 16]**

Obszar (A – area)	0%	< 10%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
Wskaźnik	0	1	2	3	4	5	6

Dla każdego obszaru z osobna ocenia się również stopień nasilenia w skali 0-4 (gdzie 0 to brak nasilenia, 1 – małe, 2 – umiarkowane, 3 – znaczne i 4 maksymalne nasilenie) osobno dla każdego z następujących parametrów:

- świąd (I – *itching*);
- zaczerwienienie (E – *erythema*);
- stopień złuszczenia skóry (S – *scaling*);
- grubość w obrębie zmian (T – *thickness*).

Następnie oblicza się wskaźniki dla poszczególnych obszarów skóry i sumuje wg wzorów, gdzie A oznacza procent zajętej powierzchni skóry [14, 16]:

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

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

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

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

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

Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki wywodzące się ze skali PASI to PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%. W załączniku zamieszczono przykładowe arkusze oceny zaawansowania łuszczycy dla ww. skal [17, 18, 19].

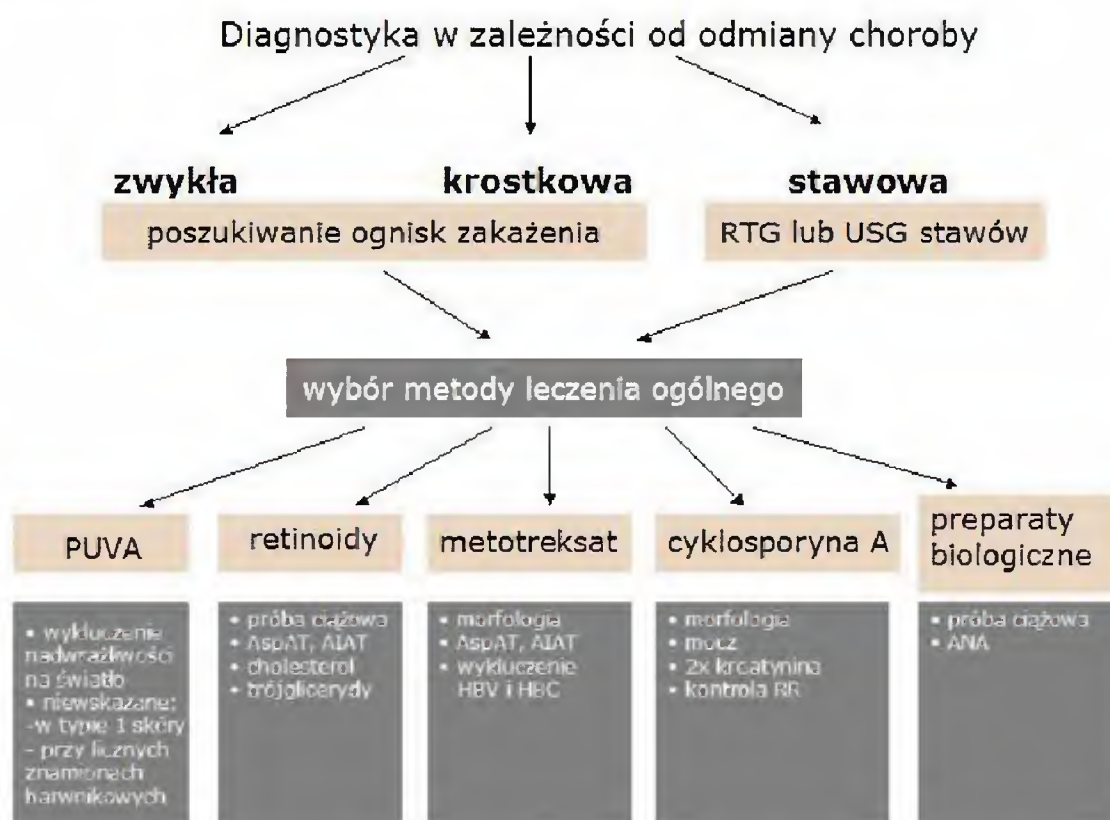
Dodatkowo w praktyce klinicznej do oceny nasilenia procesu chorobowego w łuszczycy plackowatej stosuje się również skalę PGA (ang. *Physician's Global Assessment*), a także kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form Healthy Service*). Wykorzystanie tych narzędzi pozwala na w miarę obiektywne określenie stopnia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

### 3.1.1.2. Istniejąca praktyka (leczenie)

Istnieje wiele schematów leczenia, jednak każdy powinien być dobierany indywidualnie. Wybór właściwej metody terapii zależy od stopnia nasilenia zmian skórnych, wieku, w którym pojawia się choroba, trybu życia, chorób współistniejących oraz wpływu na jakość życia chorego. Podstawą leczenia łuszczycy jest leczenie zewnętrzne przy dobrej odpowiedzi na leczenie UV - fototerapia, natomiast w cięższych postaciach stosuje się leczenie ogólne [5, 15].

Poniżej przedstawiono schematycznie przebieg postępowania zależnego od rozpoznania typu łuszczycy poprzez zastosowanie różnych form terapii ogólnej aż po rodzaj badań mających na celu wykluczenie przeciwwskazań i monitorowanie leczenia [14].

**Rysunek 2.**  
Leczenie łuszczycy w zależności od nasilenia i rozległości zmian [14]



Aktualnie w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) stosuje się :

- I linię leczenia: leki o działaniu miejscowym +/- naświetlanie PUVA;
- II linię leczenia: systemowe kortykosteroidy (imunosupresyjne: metotreksat, acytretyna, cyklosporyna) +/- naświetlanie PUVA;
- III linię leczenia: leki biologiczne: inhibitory TNF; inhibitory interleukin, blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne [83, 84].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego leczenie łuszczycy w populacji pediatrycznej nie odbiega zasadniczo od leczenia osób dorosłych. Złotym standardem w miejscowej

terapii łuszczycy u dzieci pozostaje cygnolina (tabela 3). W przypadku łuszczycy o dużym stopniu nasilenia (PASI > 10, BSA > 10, CDLQI > 10) zaleca się dołączenie do terapii miejscowej leczenia ogólnego. Do leków dopuszczonych do stosowania u dzieci należą acytretyna, cyklosporyna A i metotreksat. Dzieci z reguły dobrze tolerują leczenie ogólne. Przy zastosowaniu retinoidów u dzieci należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia zaburzeń procesu kostnienia i uważnie kontrolować wzrost dziecka. U dzieci starszych (od około 10. - 12. roku życia) można także stosować fototerapię UVB. Nie należy łączyć fototerapii lub fotochemio terapii z cyklosporyną A lub metotreksatem. Spośród leków biologicznych od 6. roku życia można stosować etanercept (jedyne spośród leków biologicznych mających zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż.). Dobór odpowiedniego preparatu zależy od wyników badań dodatkowych i ewentualnych schorzeń współistniejących [13].

Szczegółowe dane dotyczące leczenia łuszczycy zwykłej u dzieci przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**  
**Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci [13]**

Nasilenie łuszczycy	Leki rekomendowane	Leczenie alternatywne
<b>Łagodna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cygnolina</li> <li>leki keratolityczne*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>glikokortykosteroidy miejscowe o małej i średniej sile działania;</li> <li>inhibitory kalcyneuryny (łuszczycza twarzy i łuszczycza odwrócona)**</li> <li>po pochodne witaminy D3</li> <li>dziegiecie</li> </ul>
<b>Umiarkowana do ciężkiej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fototerapia wąsko zakresowym UVB 311 nm</li> <li>cyklosporyna A</li> <li>metotreksat</li> <li>acytretyna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>etanercept (od 6. roku życia)</li> <li>PUVA (wyjątkowo)</li> </ul>

\*Leki keratolityczne wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek, u dzieci należy je stosować z dużą ostrożnością z uwagi na możliwość wchłaniania przez skórę i wywoływania działań toksycznych

\*\* Wskazania pozarejestrycyjne

Kolejnym zagadnieniem jest tzw. zjawisko *rebound effect*, które oznacza zaostrzenie procesu chorobowego w ciągu 3 miesięcy po odstawieniu leku, powodujące zwiększenie PASI o przynajmniej 25% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Jedynie łączna analiza wszystkich wyżej omówionych parametrów uzyskanych przed rozpoczęciem terapii, w trakcie jej trwania oraz po zakończeniu pozwala na uzyskanie pełnego obrazu przebiegu choroby oraz oceny rzeczywistego dla danego chorego efektu terapeutycznego [8].

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono schemat zastosowanego leczenia łuszczycy zwykłej w zależności od nasilenia i rozległości zmian [14].

**Tabela 4.**  
**Schemat zastosowanego leczenia łuszczycy zwykłej w zależności od nasilenia i rozległości zmian [14]**

Leczenie		Postacie łuszczycy w zależności od nasilenia i rozległości zmian					
		Stacjo- narna PASI >5	Wy- siewna	Plackowata PASI 5-18	Placko- wata > 18	Rozległa plackowata > 30% pow.	Erytro- dermia 100% pow.
Zewnętrzne	Dziegcie	+					
	Kortykosteroidy	+		+			
	Pochodne witaminy D <sub>3</sub>	+		+			
	Emolienty			+	+	+	+
	Tazaroten	+					
Światło UV	PUVA/UVB	+	+	+	+	+	
	RePUVA				+	+	+
	Retinoidy	+			+	+	+
Ogólne	Cyklosporyna				+	+	+
	Metotreksat				+	+	+
	Preparaty biologiczne				+	+	+

W leczeniu lżejszych postaci łuszczycy wystarczy stosowanie leków zewnętrznych oraz fototerapii. Wskazaniami do leczenia ogólnego łuszczycy są zmiany zajmujące, co najmniej 25% powierzchni ciała. W przypadku ciężkich oraz średnio nasilonych, opornych na leczenie postaciach łuszczycy możliwe jest stosowanie leczenia ogólnego opartego na użyciu: metotreksatu, cyklosporyny, retinoidów oraz PUVA. Badania ostatnich lat doprowadziły do lepszego poznania immunologicznego podłoża łuszczycy, co przyczyniło się do stworzenia nowej grupy leków nazywanych biologicznymi, skierowanych w sposób celowany na poszczególne elementy procesu zapalnego [15, 20].

#### **Leczenie zewnętrzne (leczenie standardowe)**

Przy leczeniu zewnętrznym wykorzystywane są emolienty, które działają, jako środki zmiękczejące skórę. Najczęściej dostępne są w postaci kremów i maści. Zmniejszają one nasilenie złuszczenia naskórka. Wykwity łuszczycowe mogą stawać się bardziej czerwone w miarę zmniejszenia się intensywności złuszczenia lub ulegają zblednięciu. Emolienty najczęściej wykorzystywane są w leczeniu łagodnych i umiarkowanych postaci łuszczycy plackowatej [4]. Ponadto, nieodzownym elementem leczenia są preparaty kwasu salicylowego, powodują, bowiem usuwanie nadmiernej ilości łuski z powierzchni blaszek łuszczycowych, a przez to umożliwiają lepszą penetrację kolejnych preparatów leczniczych. W celu normalizacji procesu rogowacenia

stosuje się dziegieć. Uzyskiwany jest podczas suchej destylacji węgla kamiennego i jest zaliczany do bardzo skutecznych preparatów w drugim etapie leczenia - redukcji. Do środków redukujących zalicza się również pochodne ditranolu (preparaty zawierające cignolinę), które podobnie jak dziegieć obniżają nasilenie stanu zapalnego. Stosowane są w monoterapii lub w skojarzeniu z fototerapią. Kortykosteroidy ze względu na silne działanie przeciwzapalne i przeciwmiotyczne są szeroko stosowane w leczeniu zewnętrznym łuszczycy. Ponadto, w leczeniu łuszczycy stosowane są pochodne witaminy D<sub>3</sub> (kalcipotriol), które normalizują proliferację i różnicowanie się keratynocytów, mogą być stosowane w połączeniu z kortykosteroidami [4, 5].

### **Fototerapia (światłolecznictwo)**

Naświetlania promieniowaniem UV znajdują zastosowanie u pacjentów z rozległymi zmianami łuszczycowymi. Fototerapia UVB polega na naświetlaniu promieniami UV o szerokim zakresie długości fali od 280-350 nm, z maksimum przy 310-315 nm. Promieniowanie UVB działa bardziej powierzchownie, ograniczając się do oddziaływania na naskórek. Stosowane jest w skojarzeniu z dziegciem, cignoliną oraz z pochodnymi witaminy D<sub>3</sub>. Fotochemioterapia polega na doustnym podawaniu psoralenów i następnym naświetlaniu skóry promieniami UVA (tzw. PUVA). Należy zaznaczyć, iż kojarzenie PUVA z leczeniem zewnętrznym zwiększa efekty terapeutyczne, a także przez możliwość obniżenia całkowitej dawki promieniowania zmniejsza ryzyko odległych powikłań terapii-UV (m.in. nowotwór skóry) [4, 5].

### **Leki biologiczne**

Przełomem ze względu na wysoką skuteczność oraz mniej nasilone działania toksyczne było wprowadzenie do dermatologii leków biologicznych stanowiących nową opcję terapeutyczną. Leki biologiczne, uzyskane dzięki zastosowaniu technik molekularnych, stanowią grupę czynnych biologicznie substancji, które wiążą się z czynnikami humoralnymi, a także z komórkami uczestniczącymi w odpowiedzi immunologicznej, autoimmunizacji i zapaleniu [20, 21]. Mechanizm ich działania wiąże się z naśladowaniem funkcji naturalnych białek organizmu, hamujących konkretny efekt immunopatogeny w łuszczycy. Leki biologiczne dzięki wysokiej skuteczności i dobremu profilowi bezpieczeństwa mogą być stosowane przez długi okres czasu bez znacznego ryzyka rozwoju poważnych działań niepożądanych [22]. Zgodnie z rekomendacją *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* do leczenia biologicznego powinni być kwalifikowani pacjenci z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej [23].

Ze względu na mechanizm działania leki biologiczne stosowane w łuszczycy dzieli się na dwie grupy:

- leki blokujące działanie cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor-alfa*): etanercept, infliksymab i adalimumab;
- leki oddziałujące bezpośrednio na limfocyty T i komórki prezentujące antygen: efalizumab i alafacept (nie zarejestrowany w Polsce) [22].

Szczegółową charakterystykę preparatów biologicznych zamieszczono w tabeli 3. Obecnie w Unii Europejskiej dopuszczone do obrotu są: infliksymab, etanercept, adalimumab oraz ustekinumab. Efalizumab został wycofany z obrotu ze względu na ryzyko rozwoju postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej u pacjentów długotrwale otrzymujących ten lek [23, 24, 25].

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka preparatów biologicznych zarejestrowanych w Unii Europejskiej [15]**

Lek	Typ leku	Mechanizm działania	Wskazania	Dawkowanie	Droga podania
<b>INF</b>	Chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklinalne IgG1	Wiąże rozpuszczalną i transbłonową formę TNF-alfa	Łuszczycy zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów	3-5 mg mg/kg mc. w tygodniach; 0-2-6, następnie, co 8 tyg.	<i>i.v.</i>
<b>ETA</b>	Białko fuzyjne dimeryczne, połączenie TNFR2/p75 z Fc IgG1	Kompetencyjnie hamuje wiązanie TNF-alfa, beta z receptorami komórkowymi	Łuszczycy zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów	25 mg-2x w tyg., 50 mg-2x w tyg., 50 mg-2x w tyg.→25 mg 2x w tyg., 50 mg-1x w tyg.	<i>s.c.</i>
<b>ADA</b>	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklinalne klasy IgG1	Inhibitor TNF-alfa poprzez interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórek	Łuszczycy zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycy zwykła: 80 mg po tyg. 40 mg następnie 40 mg co 2 tyg., łuszczycowe zapalenie stawów: 40 mg co 2 tyg.	<i>s.c.</i>
<b>UST</b>	Ludzkie przeciwciało monoklinalne IgG1	Hamuje aktywność IL-12, IL-23 przez wiązanie się z ich podjednostką p-40	Łuszczycy zwykła	45 mg w tygodniach 0-4, następnie co 12 tyg.	<i>s.c.</i>
<b>EFA*</b>	Rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklinalne IgG1	Wiąże się z CD11a na powierzchni limfocytów, hamuje wiązanie LFA1 do ICAM1	Łuszczycy zwykła	Pierwsza dawka 0,7 mg/kg mc., po tyg. 1,0 mg/kg mc. co tydzień.	<i>s.c.</i>

\*Efalizumab został wycofany z obrotu ze względu na ryzyko rozwoju postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej u pacjentów długotrwale otrzymujących ten lek

### 3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego

Polskie realia ekonomiczne dopuszczają, by do leczenia biologicznego kwalifikowano pacjentów z łuszczycą zwykłą o średnim lub dużym nasileniu, których stan nie uległ poprawie po leczeniu przynajmniej dwoma różnymi metodami tradycyjnej terapii ogólnej (po zastosowaniu u chorego maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez odpowiednio długi okres, zwykle 3-miesięczny) lub, którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod ogólnej terapii (oparte na zaleceniach producenta danego leku lub aktualnej wiedzy medycznej). Według *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* żaden z dopuszczonych do obrotu leków biologicznych nie jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru (decyzja lekarza i indywidualne rozpatrzenie przypadku). Nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do stosowania innego preparatu z tej samej grupy. Przeciwwskazaniami do leczenia biologicznego pacjentów z łuszczycą zwykłą są: nadwrażliwość na lek lub składniki preparatu, ciąża i karmienie piersią (brak badań potwierdzających bezpieczeństwo leków), czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe (zwłaszcza HIV, HBV i HCV oraz *Mycobacterium tuberculosis*), ciężka niewydolność krążenia (III i IV klasa wg NYHA). Leczenia antagonistami TNF-o

nie zaleca się rozpoczynać w przypadku istniejącej choroby demielinizacyjnej bądź tocznia rumieniowatego układu. Terapie w przypadku rozwoju tych chorób powinno się przerwać [23].

W poniższej tabeli zostały przedstawione badania diagnostyczne, które powinno się wykonać przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, zalecane przez *Polskie Towarzystwo Dermatologiczne*.

**Tabela 6.**  
**Badania diagnostyczne zalecane przed rozpoczęciem leczenia biologicznego [23]**

Badania diagnostyczne	Dodatkowe informacje
<b>Podstawowe badania laboratoryjne</b> (morfologia krwi z rozmazem, OB i CRP, parametry wydolności nerek i wątroby, badanie ogólne moczu)	W okresie pierwszych 6 miesięcy badania wykonywane co miesiąc, następnie co 3 miesiące
<b>Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej</b>	RTG raz do roku
<b>Badania w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)</b>	Próba tuberkulinowa; <i>QuantiFERON-TBG</i> – raz do roku
<b>Badanie w kierunku zakażenia HIV, HBV i HCV</b>	-
<b>EKG</b>	-
<b>Przesiewowe badanie w kierunku ANA</b>	Zaleca się wykonanie badania na komórkach Hep2
<b>W razie potrzeby badania specjalistyczne w celu wykluczenia przewlekłych ognisk infekcji</b>	Konsultacja stomatologiczna, konsultacja laryngologiczna, konsultacja ginekologiczna
<b>Test ciążowy</b>	U kobiet w wieku rozrodczym

OB – odczyn Biernackiego; CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *antinuclear antibodies*)

Według polskich wytycznych skuteczność leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej należy oceniać między 12, a 16 tygodniem w zależności od zastosowanego leku (w 12 tyg. dla ETA, w 16 tyg. dla ADA, w 14 tyg. dla INF oraz w 16 tyg. dla UST). W przypadku braku zadowalającej poprawy klinicznej stanu pacjenta (zmniejszenie wartości PASI o 75% względem wartości przed rozpoczęciem terapii lub zmniejszenie wskaźnika PASI o 50 - 75%, gdy równocześnie występuje pogorszenie jakości życia ocenionej w skali DLQI tj. obniżenie o min. 5 punktów) należy przerwać leczenie.

Kontrola pacjentów w pierwszym roku leczenia biologicznego powinna być przeprowadzana raz w miesiącu. Po tym okresie pacjent może być kontrolowany nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Przy każdej kontroli należy przeprowadzić ocenę nasilenia procesu łuszczycowego wg skali PASI oraz badanie pod kątem ewentualnej infekcji. Podczas co 3-miesięcznej kontroli należy przeprowadzić ocenę poziomu jakości życia pacjenta [23].

Aktualne wytyczne zagraniczne zostały opublikowane przez następujące instytucje:

- *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE 2006, 2010): „*Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis*” [26]; (NICE 2008): „*Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis*” [27, 28]; (NICE 2008): „*Infliximab for the treatment of adults with psoriasis*” [29, 30]; (NICE 2009, 2010): „*Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis*” [31, 32];



- *European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)/European Dermatology Forum (EDF)/International Psoriasis Council (IPC) 2009: "European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris" [33];*
- *Canadian Dermatology Association (CDA 2009): "Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis" [34];*
- *British Association of Dermatologists (BAD 2009): "British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009" [35];*
- *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology 2009: "Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate to severe psoriasis with biologic agents" [36];*
- *American Academy of Dermatology (AAD 2008): "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis" [37];*
- *Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) i Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD) 2012 [38].*

W poniższej tabeli został przedstawiony przegląd zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego dotyczących leczenia biologicznego dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (szczegółowe informacje dotyczące uwzględnionych oznaczeń przedstawiono w załączniku 4.2).


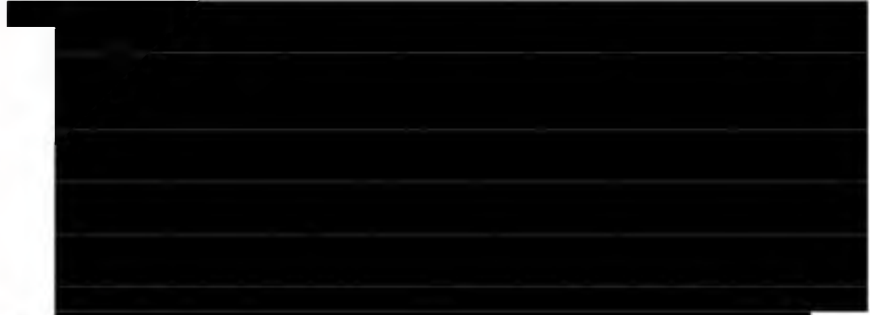

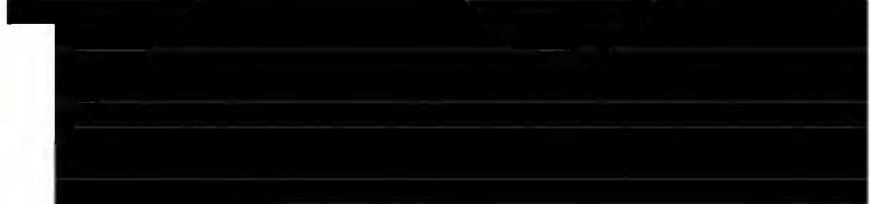
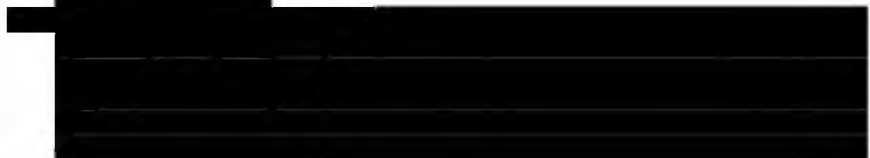


<b>Organizacja wydająca rekomendacje</b>	<b>Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)</b>
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]




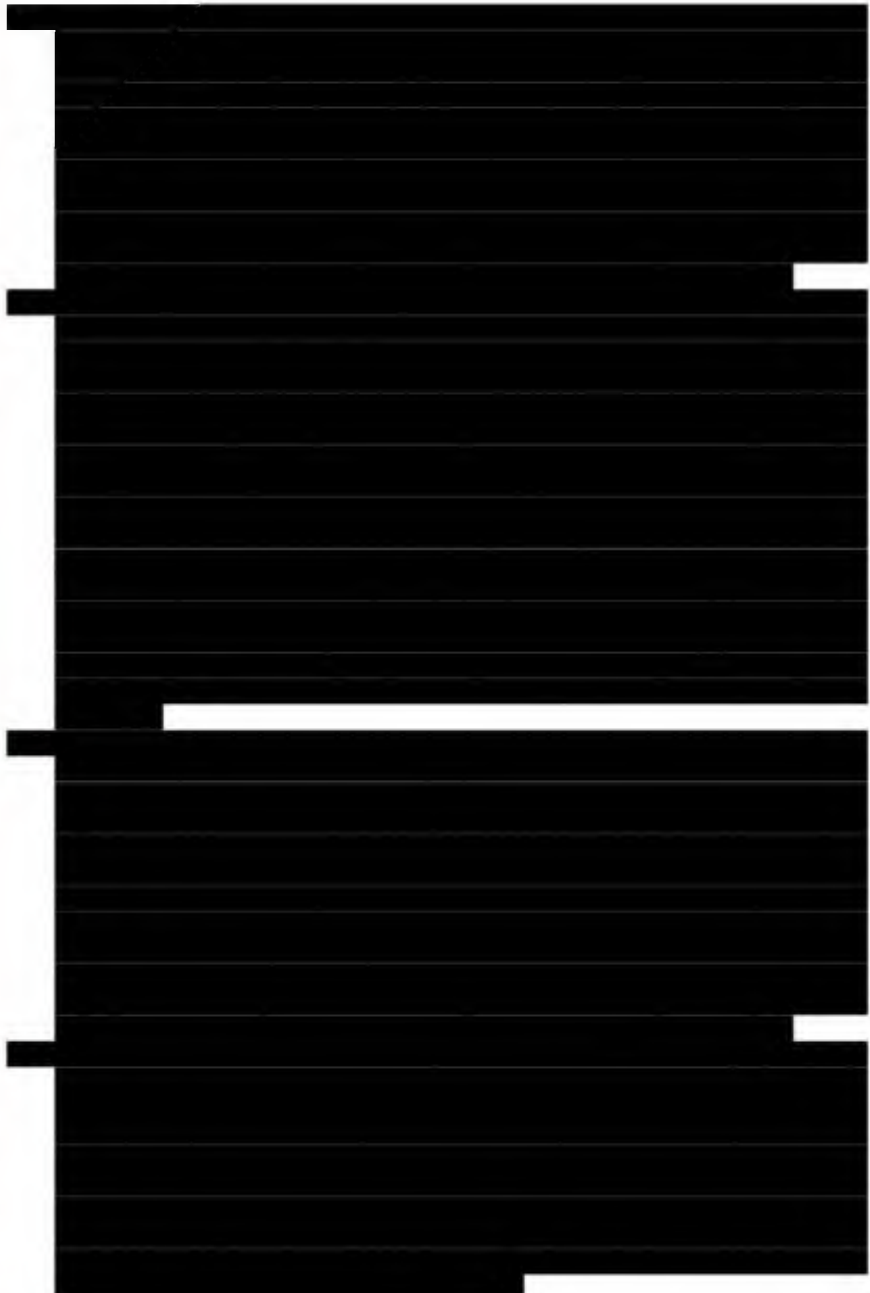
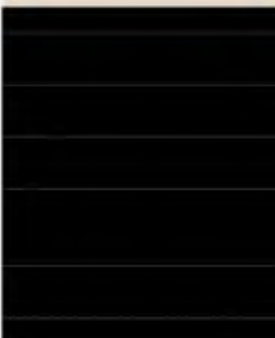

Organizacja wydająca rekomendacje	Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [33]	[REDACTED]

<b>Organizacja wydająca rekomendacje</b>	<b>Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)</b>
	

Organizacja wydająca rekomendacje	Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)
[Redacted]	[Redacted]

Organizacja wydająca rekomendacje	Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)
	
	
	
	
	
	

<b>Organizacja wydająca rekomendacje</b>	<b>Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)</b>
[Redacted]	[Redacted]

Organizacja wydająca rekomendacje	Oceniane wytyczne zagraniczne wraz z odpowiednią siłą zaleceń (SZ) oraz poziomem dowodów (PD)
	
	

### 3.1.2. Interwencja oceniana [1]

Interwencję ocenianą stanowi etanercept (Enbrel®). Etanercept to białko receptorowe p75 Fc, które wiąże się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów. Wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA. Leki produkowane w ten sposób są dimerami chimerycznego białka i stanowią połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH2 i CH3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH1. Dzięki dimerycznej formie rozpuszczalnych receptorów, etanercept w porównaniu z receptorami monomerycznymi wykazuje większe powinowactwo do TNF.

Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób jego aktywność biologiczną. Może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny) indukowane lub regulowane przez TNF.

#### 3.1.2.1. Wskazania do stosowania [1]

Produkt leczniczy Enbrel® wskazany jest w leczeniu takich jednostek chorobowych jak: reumatoidalne zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży oraz łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dorosłych. Na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Enbrel® [1] poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ww. wskazań:

- Reumatoidalne zapalenie stawów: etanercept podawany w połączeniu z metotreksatem wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Preparat Enbrel® może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Oceniana interwencja jest również wskazana w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nie leczonych wcześniej metotreksatem; preparat Enbrel® stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej;
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS): leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu oraz leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku

od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie. Produkt Enbrel® nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia;

- Łuszczycowe zapalenie stawów: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby;
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK): leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną;
- Łuszczycyca zwykła (plackowata): leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklorsporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA);
- Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie, lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapię.

Celem niniejszej analizy jest wykazanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w leczeniu dzieci, młodzieży oraz dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą zwykłą (plackowatą). W związku z tym, kolejne podrozdziały będą dotyczyły stosowania leku Enbrel® wyłącznie w tym wskazaniu.

### **3.1.2.1. Dawkowanie [1]**

W leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) w populacji osób dorosłych etanercept podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub w dawce 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Terapię preparatem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

W łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat) zalecana dawka etanerceptu wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.



[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 8.

■									
■									
■									
■									
■									
■									
■									
■									
■									
■									





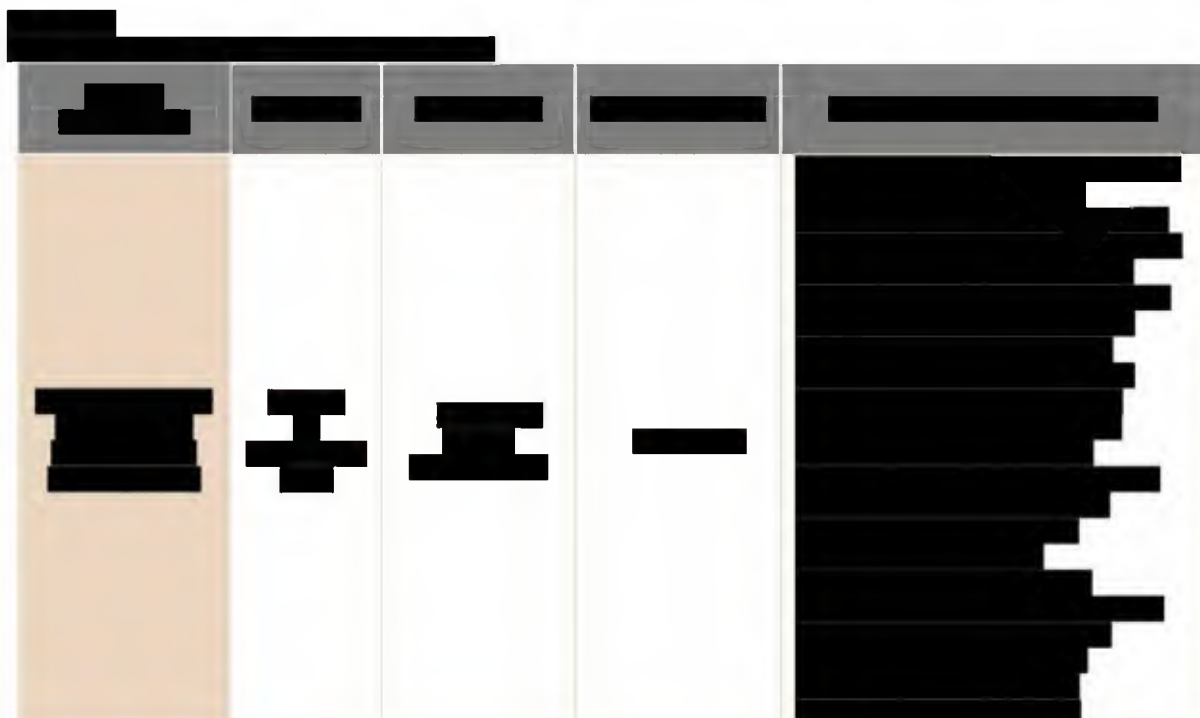
### 3.1.2.3. Przeciwwskazania [1]

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Enbrel® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub jakiegokolwiek inny składnik produktu; posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy. Ponadto, nie należy rozpoczynać terapii lekiem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi. Nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży i karmienia piersią.

### 3.1.2.4. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przeгляд europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – etanerceptu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane takich organizacji jak: AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [40], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [41], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [42], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [43], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [44], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [45] oraz HAS (*Haute Autorité de Santé*) [46], MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) [47]. W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę odnalezionych zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla etanerceptu.



The table is almost entirely redacted with black boxes. Only a few symbols are visible in the second, third, and fourth columns: a cross-like symbol, a horizontal bar, and a dash.

[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]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż pozytywna rekomendacja refundacyjna dla ocenianego leku została wydana w takich krajach jak: Polska (AOTM), Anglia i Walia (NICE), Australia (PBAC), Nowa Zelandia (PTAC), Francja (HAS), Szkocja (SMC) oraz Kanada (CADTH).

W przypadku Polski, pozytywna rekomendacja dla etanerceptu została wydana przez Radę Konsultacyjną AOTM oraz Prezesa Agencji dnia 24 października 2011 r. (podtrzymanie stanowiska z dnia 9 listopada 2009 r.) i dotyczy leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Aktualna wycena świadczeń w ramach, których rozliczana jest obecnie terapia łuszczycy ciężkiej zawarta jest w dwóch obszarach: w katalogu świadczeń odrębnych jako „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” (kod: 5.52.01.0001490) [87] oraz w katalogu do sumowania jako „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia” (kod: 5.53.01.00001430) [86] i znajduje się w: Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 72/2011/DSOZ z dnia 20 października 2011 r. [87] oraz Zarządzeniu Nr 11/2012/DSOZ z dnia 28 lutego 2012 r. [86].

Dodatkowo, etanercept finansowany jest w Polsce przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach następujących programów lekowych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”, „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” oraz „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” [81].

**Tabela 11**  
**Preparaty zawierające etanercept refundowane w ramach programów lekowych (grupa limitowa: 1050.2, blokery TNF – etanercept) [stan na 28 sierpnia 2012 r.]**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Źródła danych
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik. z alkoh.)	2 137,86	2 137,86	bezpłatne	[81]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik. z alkoh.)	4 275,72	4 275,72	bezpłatne	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik. z alkoh.)	4 275,72	4 275,72	bezpłatne	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg (25mg/ml)	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki nafiolkę + 8 gazików	2 137,86	2 137,86	bezpłatne	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/ml	4 fiol. +4amp.-strz.+akces.	2137,86	2137,86	bezpłatne	

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Źródła danych
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. +4amp.-strz.+akces.	855,14	855,14	bezpłatny	

[Redacted text block]

Tabela 12.

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





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

### 3.1.3.1. Leczenie standardowe

[REDACTED]

### 3.1.3.2. Adalimumab [77]

Adalimumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne. Lek uzyskiwany jest przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego, które wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną czynność, blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Dzięki budowie identycznej z ludzkim przeciwciałem cechuje się małą immunogennością. Lek stymuluje także odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF oraz zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej, odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1).

#### **Wskazanie**

Lek wskazany jest m.in. w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub nietolerowane.

#### **Dawkowanie**

Zalecana dawka adalimumabu dla ww. wskazania u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórną, jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórną, co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

#### **Przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne. Ponadto, nie należy stosować adalimumabu w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (klasa III/IV wg NYHA).

### 3.1.3.3. Infliksymab [78]

Infliksymab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne IgG1. Lek wytwarzany jest z rekombinowanej linii komórkowej. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do rozpuszczalnej i transbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ), natomiast nie wiąże

się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Stała część przeciwciała jest złożona z ludzkiej IgG1, natomiast fragment zmienny wywodzi się z przeciwciała mysiego. Leczenie infliksymabem obniża stężenie interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, zmniejsza naciek komórek zapalnych w zajętych stawach oraz ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek.

### **Wskazanie**

Infliksymab jest m.in. wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA

### **Dawkowanie**

W leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej lek powinien być podawany w dawce 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

### **Przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniem do stosowania infliksymabu jest nadwrażliwość na substancję czynną w wywiadzie, inne białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą, gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne) oraz umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (NYHA klasa III/IV).

### **3.1.3.4. Ustekinumab [79]**

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko interleukinie (IL-12/23), wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R $\beta$ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12R $\beta$ 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych.

### **Wskazanie**

Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.



### **Dawkowanie**

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28 tygodnia terapii. U pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np.: czynna gruźlica).

### **3.1.4. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [80] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Terapie biologiczne są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych – z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego. Wspomniane świadczenie zostało wprowadzone do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w 2010 r. W Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 32/2010/DSOZ z dnia 1 lipca 2010 r., zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, do katalogu jednorodnych grup wprowadzono grupę J40 o nazwie „ciężka łuszczycyca”. W przypadku pierwszorazowego udzielenia świadczenia „ciężka łuszczycyca” z katalogu grup, należało udokumentować wskazania do rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem leków biologicznych, dokonać kwalifikacji pacjenta w oparciu o ocenę stopnia zaawansowania łuszczycy (PASI >10; BSA > 10, DLQI > 10) oraz załączyć do historii choroby dokumentację związaną z oceną stanu klinicznego pacjenta [83, 86, 87].

Aktualna wycena świadczeń w ramach, których rozliczana jest obecnie terapia łuszczycy ciężkiej zawarta jest w dwóch obszarach: w katalogu świadczeń odrębnych jako „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” (kod: 5.52.01.0001490) [87] oraz w katalogu do sumowania jako „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia” (kod: 5.53.01.00001430) [86] i znajduje się w: Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 72/2011/DSOZ z dnia 20 października 2011 r. [87] oraz Zarządzeniu Nr 11/2012/DSOZ z dnia 28 lutego 2012 r. [86].

**Tabela 13**  
**Sposób finansowania ze środków publicznych terapii biologicznych w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego [86, 87]**

Kod produktu	N	WP	Uwagi	ś. dedykowane do sumowania dla określonego ś.	Źródła danych
5.52.01.0001490	Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapia z zastosowaniem: adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab;</li> <li>▪ kwalifikacja zgodnie z załącznikami: nr 11a [19], 11b [17] i 11c [18]; PASI &gt; 10 i BSA &gt; 10% i DLQI &gt; 10</li> </ul>	-	[87]
5.53.01.0001430	Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia	1	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. konieczność udokumentowania zakupu fakturą/ rachunkiem;</li> <li>2. świadczenie dotyczy:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) antytoksyny botulinowej,</li> <li>b) baklofenu przy kolejnych uzupełnieniach pompy,</li> <li>c) czynnika VIIa,</li> <li>d) leków immunosupresyjnych wykorzystywanych do immunoabiacji w leczeniu aplazji szpiku</li> </ol> </li> <li>- zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego;</li> <li>e) <u>adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu, ustekinumabu w ciężkiej łuszczycy (można sumować wyłącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490);</u></li> <li>f) endoprotez dla grup H01, H11 oraz przedmiotów ortopedycznych stosowanych w leczeniu dzieci z rozpoznaniem Q74.3 dla grup H31, H32, H42, H43, H89, H92</li> </ol>	5.52.01.0001467 5.52.01.0001490	[86]

WP – wartość punktową; ś. - świadczenie

W chwili obecnej adalimumab oraz infliksymab finansowane są przez budżet NFZ w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”, „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10: M45)” oraz „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)” [81]. Ustekinumab nie znajduje się obecnie na wykazie świadczeń gwarantowanych.

Dane dotyczące ceny adalimumabu oraz infliksymabu zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [81]. Preparaty zawierające adalimumab oraz infliksymab znajdują się odpowiednio w grupie limitowej: 1050.1, blokery TNF – adalimumab i 1050.3, blokery TNF - infliksymab.

Poniżej w tabeli zawarto informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych.

**Tabela 14.**  
**Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (adalimumab, infliksymab) zaczerpnięte z informatora o lekach refundowanych” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (stan na 28 sierpnia 2012 r.) [81]**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<b>Preparaty zawierające adalimumab</b>								
<i>Adalimumabum</i>	Humira, roztwór do wstrzykiwan, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 446,75	4 446,75	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatne
<b>Preparaty zawierające infliksymab</b>								
<i>Infliximabum</i>	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fioł. a 20 ml	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2 113,80	2 261,77	2 261,77	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatne

Najczęściej stosowaną praktyką w warunkach polskich w terapii łuszczycy zwykłej (plackowatej) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego po uprzednim niepowodzeniu innych form terapii układowej jest leczenie miejscowe, które obejmuje stosowanie: leków keratolitycznych, preparatów zawierających cygnolinę, pochodnych witaminy D, preparatów steroidowych.

Większość preparatów stosowanych w leczeniu miejscowym jest nierefundowana (m.in. leki keratolityczne, pochodne witaminy D), bądź wydawana jako leki recepturowe z odpłatnością ryczałtową (maść salicylowo-siarkowa, maść cygnolinowa) [88, 89]. Jedynie preparaty steroidowe znajdują się na wykazie leków refundowanych wydawanych z odpłatnością 50% lub 50% + dopłata [81].

W tabeli poniżej uwzględniono koszty refundowanych leków stosowanych w leczeniu miejscowym.

**Tabela 15.**  
Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu miejscowym zaczerpnięte z informatora o lekach refundowanych” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (stan na 28 sierpnia 2012 r. [81])

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskaźnika zań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Refundowane preparaty zawierające klobetazol stosowane w leczeniu miejscowym</b>									
<i>Clobetasolum</i>	Clobeder m, krem, 0,5 mg/g	25 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,42	11,5	9,05	WZW	50%	6,98
<i>Clobetasolum</i>	Clobeder m, maść, 0,5 mg/g	25 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,42	11,5	9,05	WZW	50%	6,98
<i>Clobetasolum</i>	Dermovate, krem, 0,5 mg/g	25 g (tuba)	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,46	11,74	9,05	WZW	50%	7,22
<i>Clobetasolum</i>	Dermovate, maść, 0,5 mg/g	25 g (tuba)	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,46	11,74	9,05	WZW	50%	7,22
<i>Clobetasolum</i>	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	25 ml (but.)	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,46	11,74	9,05	WZW	50%	7,22
<i>Clobetasolum</i>	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml (but.)	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	17,28	22,65	18,1	WZW	50%	13,6
<b><i>Clobetasolum*</i></b>	Novate krem, 0,5 mg/g	30 g (tuba)	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	7,45	10,86	10,86	WZW	50%	5,43
<b><i>Clobetasolum*</i></b>	Novate, maść, 0,5 mg/g	30 g (tuba)	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	7,45	10,86	10,86	WZW	50%	5,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskaźników objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Refundowane preparaty zawierające flutykazon stosowane w leczeniu miejscowym</b>									
<b>Fluticasonum</b>	Cutivate, krem, 0,5 mg/g	15 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	10,84	5,43	WZW	50%	8,13
<b>Fluticasonum</b>	Cutivate, maść, 0,05 mg/g	15 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	10,84	5,43	WZW	50%	8,13
<b>Refundowane preparaty zawierające mometazon stosowane w leczeniu miejscowym</b>									
<b>Mometasonum</b>	Elosone, krem, 1 mg/g	15 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	10,84	5,43	WZW	50%	8,13
<b>Mometasonum</b>	Elosone, krem, 1 mg/g	30 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	17,06	21,14	10,86	WZW	50%	15,7 <sub>1</sub>
<b>Mometasonum</b>	Momederm, maść, 1 mg/g	15 g	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	9,29	11,53	5,43	WZW	50%	8,82

\*Preparaty uwzględnione w analizie ekonomicznej; WZW - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

### 3.1.5. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [74] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające niezbędną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy mające szczególne znaczenia 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 sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia.

Istotnym jest również fakt, iż 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).

Na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 18 Listopad 2004. Data for coming into operations: June 2005*) [82] efektywność danej interwencji w leczeniu łuszczycy powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: 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 skal: DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz PDI (ang. *Psoriasis Disability Index*).

Powyższe dane zostały potwierdzone opinią [76] 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%) [76].

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe dane (wytyczne oraz opinie ekspertów medycznych) i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 90, PASI 75, PASI 50);
- Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA;
- Ocena świądu skóry przez pacjenta;
- Obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA;
- Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariuszy: DLQI (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 roku życia CDLQI), SF-36;
- Ocena skuteczności leczenia w skalach: HAM-D, FACIT-F, BDI;
- Zgony;
- Rezygnacje z leczenia;
- Działania niepożądane.

A zatem, decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinie 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.

### **3.1.6. Typ badania**

Do analizy włączono badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

## 4. ZAŁĄCZNIK

### 4.1. Podsumowanie

**Tabela 16.**  
Podsumowanie - schemat PICOS

<b>Populacja</b>	Dzieci, młodzież i dorośli pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat, retinoidy lub PUVA. Dodatkowe kryteria: PASI > 10, DLQI > 10 (w przypadku dzieci CDLQI > 10) oraz BSA > 10.
<b>Interwencja</b>	etanercept (Enbrel®)
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ infliksymab (Remicade®),</li> <li>▪ adalimumab (Humira®),</li> <li>▪ ustekinumab (Stelara®),</li> <li>▪ placebo/leczenie standardowe, które obejmuje stosowanie preparatów steroidowych, leków keratolitycznych, preparatów zawierających cygnolinę, pochodnych witaminy D.</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>Skuteczność</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90),</li> <li>▪ globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali PGA,</li> <li>▪ ocena świądu skóry przez pacjenta,</li> <li>▪ obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA,</li> <li>▪ jakość życia pacjentów (DLQI lub CDLQI, SF-36),</li> <li>▪ ocena skuteczności leczenia mierzona w skalach: HAM-D, FACIT-F, BDI.</li> </ul>
	<b>Bezpieczeństwo</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgony</li> <li>▪ rezygnacje z leczenia,</li> <li>▪ działania niepożądane.</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną



## 4.2. Siła rekomendacji – skale oceny

### 4.2.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*

#### Levels of evidence

<u>Level</u>	<u>Type of evidence</u>
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

#### Grades of recommendations

<u>Grade</u>	<u>Type of recommendation</u>
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+

See appendix B of "A *Guideline Developer's Handbook*" 2008 edition.

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html>

#### 4.2.2. Skala oceny rekomendacji wg wytycznych *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)*

##### Grades of recommendations

- A Good scientific evidence suggests that the benefits of the clinical service substantially outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the service with eligible patients (consistent level 1 studies).
- B At least fair scientific evidence suggests that the benefits of the clinical service outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the service with eligible patients (consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies).
- C At least fair scientific evidence suggests that there are benefits provided by the clinical service, but the balance between benefits and risks are too close for making general recommendations. Clinicians need not offer it unless there are individual considerations (level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies).
- D At least fair scientific evidence suggests that the risks of the clinical service outweigh potential benefits. Clinicians should not routinely offer the service to asymptomatic patients (level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level).
- E Scientific evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, such that the risk versus benefit balance cannot be assessed. Clinicians should help patients understand the uncertainty surrounding the clinical service.

#### 4.2.3. Skala oceny rekomendacji wg wytycznych *Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) i Berufsverband Deutscher Dermatologen (2012)*

##### Treatment recommendations

↑↑	Measure is recommended	(strongly recommended)
↑	Measure may be recommended	(recommended)
→	Measure may be considered	(neutral recommendation)
↓	Measure cannot be recommended	(recommendation against its use)
↓↓	Measure should be avoided	(strongly disadvised)



#### 4.2.5. Ocena zaawansowania łuszczycy – DLQI [18]

Załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72//2011/DSOZ  
Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

#### Ocena zaawansowania łuszczycy - DLQI

Chory .....  
imię i nazwisko

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

nr PESEL

Nr historii choroby pacjenta

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

Data oceny DLQI:

DLQI=

Dzień

miesiąc

rok

Polska wersja *Dermatology Life Quality Index* (DLQI – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych).  
Celem tego kwestionariusza jest zbadanie w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie  
**W OSTATNIM TYGODNIU.**

Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.

1.	W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu <b>swędzenie, bolesność, pieczenie</b> lub mrowienie skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani <b>zakłopotany/a</b> lub <b>zażenowany/a</b> stanem swojej skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w <b>robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych</b> lub <b>ogrodniczych</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
4.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani <b>ubiór</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
5.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani <b>życie towarzyskie</b> lub <b>spędzanie wolnego czasu</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
6.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w <b>uprawianiu sportu</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>

7.	Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani <b>pracę</b> lub <b>naukę</b> ?	Tak Nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
	Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani <b>pracę zawodową</b> lub <b>naukę</b> ?	Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z <b>partnerem</b> lub <b>partnerką</b> , <b>przyjaciółmi</b> lub <b>rodziną</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
9.	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał <b>współżycie seksualne</b> ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
10	W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia <b>leczenie</b> dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nie dotyczy <input type="checkbox"/>

#### Punktacja DLQI:

- 0-1 pkt. - normalna jakość życia (no effect on patient QoL)
- 2-5 pkt. - nieznacznie obniżona jakość życia (small effect)
- 6-10 pkt. - umiarkowanie obniżona jakość życia (moderate effect)
- 11-20 pkt. - mocno obniżona jakość życia (very large effect)
- 21-30 pkt. - bardzo mocno obniżona jakość życia (extremely large effect)

#### Skala:

- Bardzo mocno – 3 pkt.
- Bardzo – 2 pkt.
- Trochę – 1 pkt.
- Wcale – 0 pkt.

.....  
podpis i pieczęć lekarza leczącego



## 5. SPIS TABEL

Tabela 1. Odmiany łuszczycy [4] .....	15
Tabela 2. Ocena powierzchni ciała objętej łuszczycą a wskaźnik 0-6 w celu obliczania PASI [14, 16] .....	17
Tabela 3. Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci [13].....	19
Tabela 4. Schemat zastosowanego leczenia łuszczycy zwykłej w zależności od nasilenia i rozległości zmian [14].....	20
Tabela 5. Charakterystyka preparatów biologicznych zarejestrowanych w Unii Europejskiej [15]...22	
Tabela 6. Badania diagnostyczne zalecane przed rozpoczęciem leczenia biologicznego [23] .....	23
.....	
.....	24
Tabela 8. ....	34
.....	37
Tabela 10. ....	40
Tabela 11 Preparaty zawierające etanercept refundowane w ramach programów lekowych (grupa limitowa: 1050.2, blokery TNF – etanercept) [stan na 28 sierpnia 2012 r.].....	41
Tabela 12. ....	42
Tabela 13 Sposób finansowania ze środków publicznych terapii biologicznych w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego [86, 87].....	50
Tabela 14. Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (adalimumab, infliksymab) zaczerpnięte z informatora o lekach refundowanych” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (stan na 28 sierpnia 2012 r.) [81] .....	51
Tabela 15. Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu miejscowym zaczerpnięte z informatora o lekach refundowanych” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (stan na 28 sierpnia 2012 r. [81]).....	52
Tabela 16. Podsumowanie - schemat PICOS.....	56

---

## 6. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej [13].....	16
Rysunek 2. Leczenie łuszczycy w zależności od nasilenia i rozległości zmian [14] .....	18



## 6. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® (last updated: 30.08.2012).

3. Neneman A., Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 6, 447-453.
4. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki I terapii. ELSEVIER Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s.1246-1253.
5. Łuczowska M., Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005, 7: 38-49.
6. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) infliksimab (Remicaade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.
7. Nockowski P., Baran W. Nowoczesne podejście do leczenia łuszczycy. *Terapia* nr 3., z. 1 (163) marzec 2005.
8. Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jedrzejowska 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.
9. Dobosz A. Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie łuszczycy. [http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer\\_wydania=3010&art=1](http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer_wydania=3010&art=1)
10. Langner A., Ambroziak M., Stąpór W. Łuszczycyca - etiopatogeneza i leczenie. *Przewodnik Lekarza* 3/2003
11. Placek W. Łuszczycyca (Psoriasis vulgaris). [http://luszczycyca.org.pl/p1/?luszczycyca-\(psoriasis-vulgaris\),80](http://luszczycyca.org.pl/p1/?luszczycyca-(psoriasis-vulgaris),80)
12. Kowzan-Korman A. Łuszczycyca-etologia I leczenie. *Nowiny Lekarskie* 2003, 72, 3, 223-227.
13. Jacek Szepietowski, Zygmunt Adamski, Grażyna Chodorowska, Wiesław Gliński, Andrzej Kaszuba, Waldemar Placek, Lidia Rudnicka, Adam Reich. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna, łuszczycyca wieku dziecięcego. *Przeegl Dermatol* 2012, 99, 83-96
14. Gliński W. Postępowanie w łuszczycy. [http://www.lekseek.com/PDF/luszczycyca\\_2007.pdf](http://www.lekseek.com/PDF/luszczycyca_2007.pdf)
15. Tyc-Zdrojewska E., Kaszuba a., Michalak I., Kaszuba a. Preparaty biologiczne w terapii łuszczycy- doświadczenie własne. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 6, 468-479.
16. Kanikowska A, Pawlaczyk M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatologia Kliniczna* 2006, 8 (2): 132-136
17. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy- BSA. Załącznik nr 11b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
18. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy -DLQL. Załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
19. Ocena stopnia zaawansowania łuszczycy- PASI. Załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.
20. Borzęcki A. Leki biologiczne-nadzieja dla chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą dorosłych. [http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/publikacje/leki\\_biologiczne.pdf](http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/publikacje/leki_biologiczne.pdf).
21. Zimmermann-Górska I. Zastosowanie leków biologicznych w chorobach reumatycznych. *Przewodnik Lekarza* 2007; 3: 40-47.
22. Reich A, Szepietowski J. Etanercept istotnie poprawia jakość życia pacjentów z łuszczycą: przegląd aktualnego piśmiennictwa. *Dermatologia Kliniczna* 2007, 9 (3): 189-191.

23. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwykłej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przeegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
24. FDA Statement on the Voluntary Withdrawal of Raptiva From the U.S. Market- 2009 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143347.htm>
25. EMA 2009 - Public Statement on Raptiva (efalizumab) –Withdrawal of the marketing authorization I the European Union [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000060.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000060.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
26. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2006, 2010). Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103.
27. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 146.
28. Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 2:49-54.
29. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 134.
30. Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 1:55-60.
31. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009, 2010). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180.
32. Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 3:61-6.
33. European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)/European Dermatology Forum (EDF)/International Psoriasis Council (IPC) 2009. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009, 23 Suppl. 2: 5-70.
34. Canadian Dermatology Association (CDA 2009). Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis.
35. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CEM, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology* 2009, 161: 987-1019.
36. Puig L, Carrascosa JM, Dauden E, Sanchez-Carazo JL, Ferrandiz C, Sanchez-Regana M, Garcia-Bustinduy M, Bordas X, Moreno JC, Hernanz JM, Laguarda S, Garcia-Patos V. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate to severe psoriasis with biologic agents. *Actas Dermosifiliogr*. 2009, 100: 386-413.
37. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JYM, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1: Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol* 2008; 58, 5: 826-850.
38. A. Nast W. H. Boehncke U. Mrowietz H. M. Ockenfels S. Philipp K. Reich T. Rosenbach A. Sammain M. Schlaeger M. Sebastian W. Sterry. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* (2012) 304:87–113
39. Puig L, Dauden E, Carrascosa JM. Commentary on European and British guidelines for the treatment of psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2010;101(4):285-90.
40. <http://www.aotm.gov.pl>
41. <http://www.nice.org.uk>
42. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
43. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home><http://www.health.gov.au>
44. <http://www.cadth.ca>

45. <http://www.health.gov.au>
46. <http://www.has-sante.fr>
47. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
48. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy\\_plackowata/R\\_77\\_2011\\_luszczycyca.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy_plackowata/R_77_2011_luszczycyca.pdf)<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar09-positive>
49. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar09-positive>
50. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/enbrel\\_-\\_ct-6353.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/enbrel_-_ct-6353.pdf)
51. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf>
52. [http://cadth.ca/media/pdf/I3011\\_TIMS-Severe-Plaque-Psorasis\\_tr\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/I3011_TIMS-Severe-Plaque-Psorasis_tr_e.pdf)
53. <http://www.pharmac.govt.nz/2009/04/28/2009-02%20PTAC%20Minutes.pdf>
54. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031779.pdf>
55. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EA48654BD6631970CA2579E90007116F/\\$File/Positive%20recommendations%20made%20by%20the%20PBAC%20-%20March%202012.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EA48654BD6631970CA2579E90007116F/$File/Positive%20recommendations%20made%20by%20the%20PBAC%20-%20March%202012.pdf)
56. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept\\_\\_Enbrel\\_\\_Paediatric\\_Abbreviated\\_\\_FINAL\\_August\\_2009.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept__Enbrel__Paediatric_Abbreviated__FINAL_August_2009.doc_for_website.pdf)
57. <http://www.bil.aptek.pl>
58. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
59. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
60. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
61. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
62. [http://asiointi.kela.fi/laaekys\\_app/LaaekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laaekys_app/LaaekysApplication?kieli=en)
63. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
64. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
65. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
66. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9036N-9460X-9091L-9455P-9462B-8778B-3445H-3446J-3448L-9085E-9429G-3449M-9456Q-9458T-8637N-9087G-9086F-3450N-9035M-9457R-9459W-8779C-3447K-9461Y-9088H-9037P-8638P-9431J-9089J-9090K>
67. <http://www.pharmac.govt.nz/2012/08/01/Schedule.pdf>
68. [http://ch.oddb.org/en/gcc/search/zone/drugs/search\\_query/etanercept/se](http://ch.oddb.org/en/gcc/search/zone/drugs/search_query/etanercept/se)
69. [http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/nIndex/GGR/Stof/IN\\_E.cfm](http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/nIndex/GGR/Stof/IN_E.cfm)
70. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=047042>
71. [http://asiointi.kela.fi/laaekys\\_app/LaaekysApplication](http://asiointi.kela.fi/laaekys_app/LaaekysApplication)
72. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/detalleNomenclator.jsp?cod=839282>
74. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
75. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
76. 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.
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® (last updated: 24.07.2012).
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® (last updated: 30.03.2012).

79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® (last updated: 11.06.2012).
80. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
81. Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
82. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 18 Listopad 2004). Data for coming into operations: June 2005.
83. Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa AOTM z dnia 24 października.2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego
84. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych
85. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Mar;60(3):394-401.
86. Załącznik Nr 2 do Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (Katalog świadczeń do sumowania). 5.53.01.0001430 Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia.
87. Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (Katalog świadczeń odrębnych). 5.52.01.0001490 Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy.
88. Projekt Rozporządzenia Ministra Zdrowia projektu w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych z dnia 2.03.2012 r. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/1076\\_lekowrecept\\_20120323.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1076_lekowrecept_20120323.pdf)
89. 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.
90. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; on behalf of the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol.* 2012 Sep 27. doi: 10.1038/jid.2012.339. [Epub ahead of print].