

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA  
W OBSZARZE UMIARKOWANEJ  
I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ

**RAPORT**

## Autorzy raportu

Unique Work S.A.

31 sierpnia 2022

Opracowanie pod redakcją Prof. dr hab. n. med. Witolda Owczarka we współpracy z MAHTA sp. z o.o.

**Raport powstał dzięki wsparciu**

## Spis treści

1. Wstęp .....	4
2. Łuszczyca płackowata.....	4
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	4
2.2. Epidemiologia.....	5
2.3. Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	7
2.4. Wytyczne w Polsce i na świecie.....	10
3. Leczenie łuszczycy w Polsce.....	12
3.1. Program lekowy B47.....	12
3.2. Skuteczność terapii w programie lekowym.....	21
3.3. Program lekowy a wytyczne kliniczne .....	22
3.4. Czynniki ograniczające dostęp do terapii .....	27
3.5. Propozycja zmian w programie lekowym w kontekście niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych.....	29
3.6. Koszt przesunięcia leków biologicznych do drugiej linii terapii ogólnej.....	30
3.7. Harmonogram wprowadzania zmian.....	35
3.8. Poszerzenie dostępu do leczenia poprzez włączanie do programu B.47 nowych leków.....	35
4. Podsumowanie.....	36
5. Bibliografia.....	37

## 1. Wstęp

Zrozumienie mechanizmów zapalnych leżących u podstaw chorób autoimmunologicznych, doprowadziło do rejestracji terapii biologicznych o zróżnicowanych mechanizmach działania. To z kolei przyczyniło się do dynamicznych zmian w zakresie dostępnych dla chorych opcji terapeutycznych.

Jednocześnie dostęp chorych na łuszczycę plackowatą do leczenia biologicznego w Polsce jest z wielu przyczyn ograniczony.

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, łuszczycę plackowatą nie jest już tylko chorobą dermatologiczną, ale powinna być traktowana jako choroba ogólnoustrojowa o podłożu zapalnym, która stanowi realny problem nie tylko dla osób chorych, ale również jest to problem społeczny.

Optymalizacja dostępu chorych do skutecznego leczenia jest warunkiem niezbędnym do osiągnięcia głównego i ostatecznego celu leczenia chorych na łuszczycę plackowatą jakim jest jak najszybsze uzyskanie odpowiedzi na leczenie rozumianej jako całkowita eliminacja łuszczycowych zmian skórnych oraz, w szerszym rozumieniu, inhibicja procesu zapalnego, który niekontrolowany lub kontrolowany w niewystarczającym stopniu może stanowić podstawę rozwoju innych, współistniejących z łuszczycą chorób autoimmunologicznych. Należy podkreślić, iż uzyskanie wysokiej odpowiedzi na leczenie przekłada się wprost na brak oddziaływania choroby na jakość życia chorych i w dalszej perspektywie może

przyczynić się również do ograniczenia kosztów zarówno finansowych, jak i społecznych.

Celem niniejszego opracowania jest określenie w jakim stopniu aktualny algorytm terapeutyczny jest zgodny z najnowszymi wytycznymi oraz jakie działania należy podjąć w celu jego optymalizacji.

## 2. Łuszczycę plackowatą

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

Łuszczycę plackowatą (ICD-10: L.40.0)<sup>1</sup> jest przewlekłą, zapalno-proliferacyjną, nawracającą chorobą skóry o podłożu autoimmunologicznym oraz trudnym do przewidzenia przebiegu [Gottlieb 2011, Wielowieyska-Szybińska 2012, Kamiya 2019]. Zgodnie z aktualnym podejściem powinna być traktowana jako choroba ogólnoustrojowa o podłożu zapalnym i w związku z tym powinna być odpowiednio wcześniej diagnozowana a chory systematycznie monitorowany w zakresie rozwoju innych zapalnych chorób współtowarzyszących [PTD 2020 część I].

Najczęściej spośród wszystkich rodzajów łuszczycy diagnozowana jest łuszczycę plackowatą (zwyczajną), którą odnotowuje się u ok. 80-90% chorych. Charakterystyczną jej cechą jest występowanie rumieniowatych łusek o wielkości od jednego do kilku centymetrów, wyraźnie oddzielonych od zdrowej skóry. Zmiany mogą pokrywać prawie całą powierzchnię ciała lub być ograniczone do pojedynczych łusek. Kształt zmian może być okrągły lub owalny, o nieregularnych brzegach. Najczęstsza lokalizacja zmian obejmuje skórę głowy, tułów,

<sup>1</sup> ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) –

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

pośladki, kończyny, a szczególnie kolana i łokcie [Menter 2008, Rendon 2019]. Łuszczyca plackowata może przybrać postać małą i średnio nasiloną, rozległą lub erytrodermiczną [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Często diagnozowanym rodzajem choroby jest łuszczyca paznokci, która dotyczy ponad połowy chorych na łuszczycę. Może być schorzeniem współistniejącym z pozostałymi rodzajami łuszczycy, obejmując paznokcie dłoni (u 50% chorych) lub stóp (u 35% chorych). Cechują ją zmiany punktowe, rozwarstwienie płytki paznokcia, hiperkeratoza podpaznokciowa czy onycholiza. Dość często stwierdzana jest także łuszczyca stawów, znana również jako łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), którą odnotowuje się u około 30% chorych na łuszczycę. Znacznie rzadziej występującymi rodzajami choroby jest łuszczyca krostkowa, odwrócona (zwana inaczej łuszczycą zgięciową), kropelkowa, skóry owłosionej głowy, twarzy, rąk i stóp oraz łuszczyca wieku dziecięcego [PTD 2020, część I, Rendon 2019, MP 2022].

Definiowanie stopnia nasilenia łuszczycy plackowatej zasadniczo polega na zaklasyfikowaniu chorego do grupy chorych, u których choroba ma nasilenie łagodne lub umiarkowane do ciężkiego i opiera się na ocenie parametru PASI oraz dodatkowo BSA i DLQI.

W literaturze funkcjonuje niejednorodny system klasyfikacji nasilenia łuszczycy. Jako że w Polsce praktykę kliniczną dla leczenia biologicznego definiują zapisy Programu lekowego, do którego w niniejszej analizie znajdują się liczne odniesienia, dla zachowania spójności przyjęto definicje zawarte we wspomnianym Programie. Tym samym:

- chorzy z łuszczycą o nasileniu ciężkim to chorzy z PASI >18, DLQI >10 i BSA >10;
- chorzy z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego to chorzy z PASI >10, DLQI >10 i BSA >10.

## 2.2. Epidemiologia

Częstość występowania łuszczycy na świecie w populacji ogólnej to około 2%. Rozpowszechnienie łuszczycy zależy od rejonu geograficznego – choroba w najmniejszym stopniu dotyczy populacji azjatyckiej i afrykańskiej, natomiast w populacjach kaukaskiej i skandynawskiej choroba ta dotyczy nawet 11% społeczeństwa [Kamiya 2019].

W populacji polskiej częstość występowania łuszczycy określa się na ok. 3% [MP 2022]. Według danych z MZ z 2019 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności [MPZ 2020].

Występowanie łuszczycy obserwuje się z podobną częstością u obu płci. Ponadto choroba ta może występować w każdym wieku. [Wielowieyska-Szybińska 2012, Borzęcki 2018]. W Polsce w latach 2008-2015 odnotowano wyraźny wzrost liczby chorych na łuszczycę leczonych w warunkach szpitalnych, co w znacznym stopniu wynikało z uruchomienia w styczniu 2013 roku Programu lekowego leczenia chorych na łuszczycę, do którego kwalifikowano wyłącznie chorych z ciężkim nasileniem choroby (PASI >18). Oczekiwana długość życia chorych na łuszczycę jest krótsza o około 6 lat

w porównaniu z obserwowaną w populacji osób zdrowych, co w większości spowodowane jest chorobami układu krążenia, które współwystępują w przebiegu tuczycy [Abuabara 2010, Boehncke 2015].

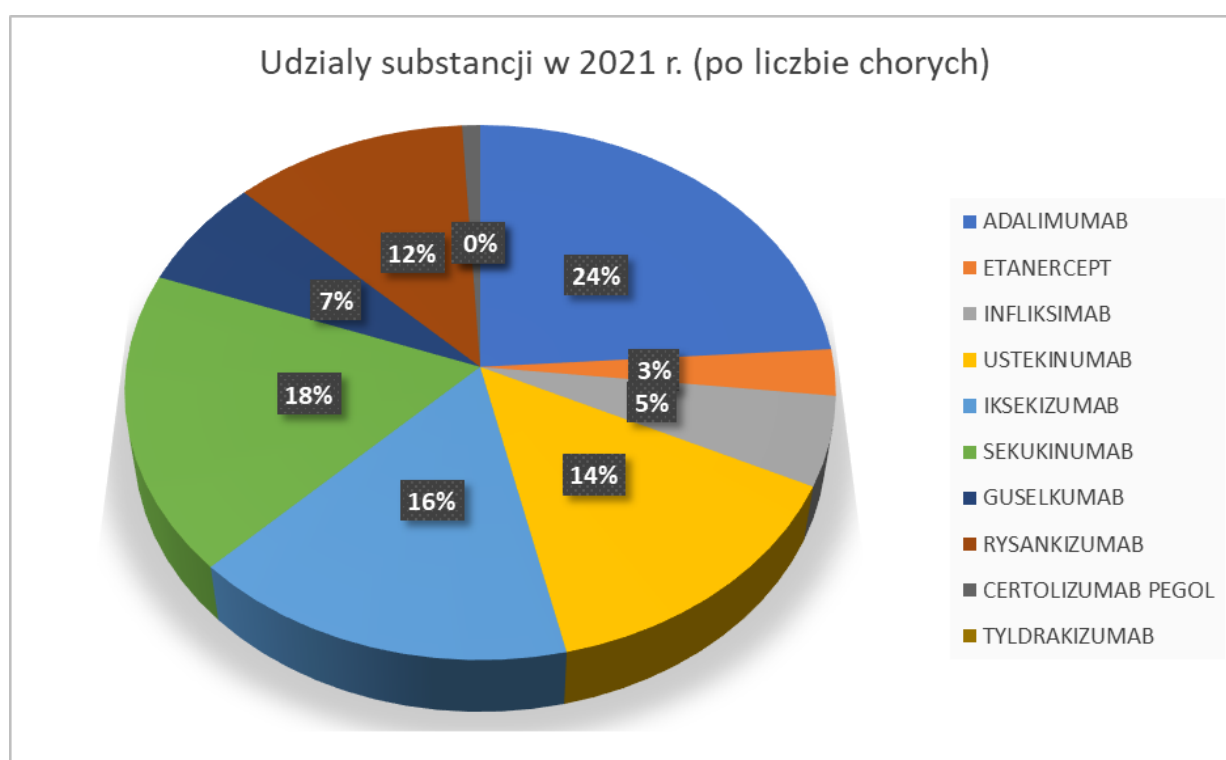
Na podstawie Sprawozdań NFZ zestawiono liczby chorych poddanych terapii lekami finansowanymi w ramach programu lekowego B.47. Dane przedstawiono w poniższej tabeli,

**Tabela 1.**  
Dane historyczne chorych leczonych w *Programie lekowym B.47* na podstawie *Sprawozdań NFZ*

Substancja czynna	Liczba osób objętych programem (Sprawozdania NFZ)					
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
ADA	270	310	398	412	392	515
ETA	13	12	9	15	25	60
INF	54	113	169	175	138	116
UST	226	272	283	306	311	308
IKS	0	0	1	122	229	347
SEK	0	0	0	163	269	391
GUS	0	0	0	0	2	145
RIS	0	0	0	0	28	253
CERT	0	0	0	0	0	20
TIL	0	0	0	0	0	1
Suma	563	707	860	1 193	1 394	2 156

Źródło: Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał w latach 2016 r. – 2021 r.

Udziały procentowe poszczególnych substancji finansowanych w ramach programu lekowego B.47 w 2021 roku przedstawiono na rysunku poniżej.



## Rysunek 1.

Udziały procentowe poszczególnych substancji finansowanych w ramach programu lekowego B.47 w 2021 roku

### 2.3. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Łuszczyca jest chorobą, która negatywnie oddziałuje na wiele aspektów życia chorego. Chorzy na łuszczycę wymagają nie tylko leczenia dermatologicznego, ale nie rzadko również pomocy ze strony psychologicznej i/lub psychiatrycznej. Ze względu na duże i nieestetyczne zmiany skórne, chorzy mają problemy z akceptacją swojego ciała, zaniżoną samoocenę i obniżone poczucie własnej wartości. Nierzadko z powodu niewiedzy społeczeństwa o niezakaźności choroby, łuszczyca staje się przyczyną stygmatyzacji chorych. Częstą konsekwencją napiętnowania i ciągłej oceny ze strony osób postronnych jest wycofanie się z życia społecznego lub zamaskowywanie miejsc zmienionych chorobowo za pomocą ubrań. Zachowania te wpływają na pogorszenie jakości życia oraz zwiększają stres odczuwany przez chorego, a w efekcie mogą przyczynić się do zaostrzenia objawów chorobowych [Bhosole 2006, Jankowiak 2020].

Również depresja i myśli samobójcze występują wśród chorych na łuszczycę z wyższą częstością niż w populacji ogólnej. Częstość występowania depresji u chorych na łuszczycę może wynosić aż 60%. W jednym z badań 9,7% chorych na łuszczycę życzyłoby sobie umrzeć a kolejnych 5,5% chorych zgłaszało myśli samobójcze [Basko-Piluska 2012, Menter 2008, Kim 2017, Bhosole 2006].

Liczne badania wskazują na współistnienie schorzeń towarzyszących u chorych cierpiących na łuszczycę. Są nimi m.in.

łuszczycowe zapalenie stawów, choroba wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie, choroba Leśniowskiego – Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelit [Tinggaard 2021, Brzezińska 2018, Owczarczyk-Saczonek 2017, Wielowieyska–Szybińska 2012]. Wskazuje się również na współistnienie zespołu metabolicznego (zespołu schorzeń obejmujący podwyższone stężenie trójglicerydów, otyłość brzuszną, nadciśnienie tętnicze, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzycę typu 2) [Wielowieyska–Szybińska 2012].

Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego potwierdzają, że łuszczyca jest schorzeniem ogólnoustrojowym i wiąże się z rozwojem chorób takich jak łuszczycowe zapalenie stawów, wystąpieniem powikłań sercowo – naczyniowych czy zaburzeniami gospodarki lipidowej prowadzącymi do zespołu metabolicznego. Za potrzebą odpowiedniej diagnostyki i koniecznością monitorowania chorób współistniejących przemawia fakt częstszego współistnienia tych chorób u osób z ciężkim przebiegiem łuszczycy. Prowadzi to do nasilenia procesu chorobowego oraz skutkuje zwiększoną śmiertelnością. Dodatkowo, badania wskazują na niższą skuteczność leczenia ogólnego u chorych z łuszczycą i schorzeniami współtowarzyszącymi w przypadku braku ich kontroli i poddania odpowiedniej diagnostyce [PTD 2020, część I]. Chorzy na łuszczycę muszą więc pozostawać pod opieką lekarzy wielu specjalności,



co prowadzi do znacznego obciążenia chorych, jak i obciążenia ekonomicznego.

Warto zauważyć, że istotnym zagadnieniem w kontekście omawiania łuszczycy jako choroby przewlekłej jest skumulowane pogorszenie przebiegu życia (CLCI, ang. *cumulative life course impairment of psoriasis*). CLCI ocenia wpływ choroby na funkcjonowanie chorych, wskazuje, że przez to, iż choroba ta może trwać od dzieciństwa do późnej starości, może również powodować nieodwracalne obciążenia zwiększające się wraz z upływem czasu. Dlatego też, nawet w przypadku braku stanów zagrażających życiu lub widocznych blizn, istnieje konieczność wdrożenia odpowiedniego leczenia na jak najwcześniejszym etapie choroby, w celu uniknięcia długotrwałego odczuwania bólu, progresji choroby i eskalacji CLCI, zwłaszcza wśród chorych bardziej narażonych na CLCI, co jest zgodne z zaleceniami WHO i Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów. Łuszczyca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w sposób bezpośredni wpływa na życie chorych także w kontekście podejmowania życiowych decyzji i aktywności – może uniemożliwiać chorym osiągnięcie założonych celów życiowych, rozwijanie kariery zawodowej, zdobycie wykształcenia, rozwijanie relacji społecznych, czerpanie pełnej satysfakcji z życia rodzinnego lub posiadanie dzieci. Identyfikacja ryzyka powstania CLCI jest więc istotna zwłaszcza u chorych, którzy uważają, że ich życie potoczyłoby się inaczej, gdyby nie chorowali na łuszczycę [Warren 2011].

Zgodnie z wynikami raportu Fundacji AMICUS, gromadzącego dane zebrane elektronicznie od 6 marca do 19 kwietnia 2021 r., ponad 90% chorych z łuszczycą zgłosiło pogorszenie lub znaczące pogorszenie jakości życia spowodowane chorobą. Chorzy doświadczają stygmatyzacji, powodującej nawet wykluczenie społeczne, u większości z nich (około 80%) choroba ta powoduje przygnębienie i stres, a u 34,4% nawet depresję. Wpływ łuszczycy uwidocznił się w wielu aspektach życia – dyskryminacja chorych przejawia się głównie w nieprzyjemnych komentarzach (zgłosiło je ponad 73% chorych) czy zachowaniach obejmujących na przykład odmowę podania ręki czy wyproszenie z basenu, ale dotyczy również kwestii zawodowych (ok. 42% chorych), co stanowi potwierdzenie opisanych wyżej zależności. Zgodnie z wynikami raportu AMICUS, z powodu łuszczycy 1 na 10 osób straciła pracę, a 1 na 5 osób zmuszona jest do korzystania ze zwolnień lekarskich [Raport AMICUS 2021].

Łuszczyca ma również negatywny wpływ na jakość życia osób z najbliższego otoczenia chorego. Według badania z 2014 roku, współczynnik FDLQI mówiący o jakości życia osób należących do rodziny osób zmagających się z chorobami dermatologicznymi jest znacznie wyższy niż u osób, które w swoim otoczeniu nie mają chorych na choroby skórne. Wskazano również, że współczynnik ten silnie zależy od współczynnika DLQI osób chorych na choroby dermatologiczne [Martinez-Garcia 2014].



Źródło: Wojciechowska 2020

Chorzy na łuszczycę mierzą się również z wysokim obciążeniem ekonomicznym. Wynika to z trudności związanych z zatrudnieniem oraz takimi zjawiskami jak absenteizm (nieobecność chorych w pracy) i prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy) [Claudepierre 2018, Bhosle 2006, Feldman 2014, Hong 2008]. Czynniki finansowe mogą również wpływać na pogorszenie psychologicznego obciążenia chorych i wpływać negatywnie na jakość ich życia [Menter 2008, Martinez-Ortega 2019]. W przeglądzie systematycznym dotyczącym kosztów leczenia łuszczycy w Niemczech, Hiszpanii, Francji, Włoszech i UK wskazano, że średni roczny koszt leczenia przypadający na 1 chorego (z uwzględnieniem leków biologicznych) zawiera się w przedziale od 7 097 do 20 061 dolarów na pacjentorok [Burgos-Pol 2016]. Pomimo ponoszenia wysokich kosztów, wielu chorych zaprzestaje leczenia z powodu braku skuteczności leczenia, co prowadzi do nieefektywnego

wykorzystania zasobów w ochronie zdrowia [Lin 2018, No 2018].

Według danych NFZ z 2017 roku bezpośrednio koszty związane z leczeniem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów szacuje się na 129,3 mln zł ( w tym dla łuszczycy na 113,1 mln zł). Koszty bezpośrednio związane z leczeniem szpitalnym chorych oszacowano na 107,9 mln zł, natomiast koszty wynikające z programów lekowych leczenia łuszczycy na 64,8 mln zł [Nojszewska 2019]. Należy także pamiętać, że na ogólny finansowy aspekt obciążenia tą chorobą składają się również koszty pośrednie, związane z absenteizmem czy prezenteizmem [Raciborski 2015]. W 2017 roku koszty pośrednie związane z absenteizmem u chorych na łuszczycę oszacowano na 80,9 mln zł, natomiast koszty związane z prezenteizmem na 4,9 mld zł. Dodatkowo na koszty pośrednie leczenia łuszczycy ma wpływ również absenteizm opiekunów chorych na łuszczycę, trwała niezdolność do pracy chorych czy przedwczesne zgony,

które szacuje się łącznie dla łuszczycy i ŁZS na 112,9 mln zł [Nojszewska 2019].

#### **2.4. Wytyczne w Polsce i na świecie**

Najnowsze zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zostały opublikowane przez *European Dermatology Forum* w 2022 roku. Wytyczne te, biorąc pod uwagę najnowsze badania kliniczne, zawierają zalecenia dotyczące wyboru rodzaju terapii oraz przedstawiają dostępne linie leczenia, uwzględniając pojawienie się nowych leków przeciwłuszczycowych.

Według wytycznych EuroGuiDerm 2022 przed wyborem odpowiedniej terapii zaleca się uwzględnienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia, czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, a także chorób współistniejących oraz indywidualnych dla każdego chorego czynników mogących mieć wpływ na przyszłe leczenie.

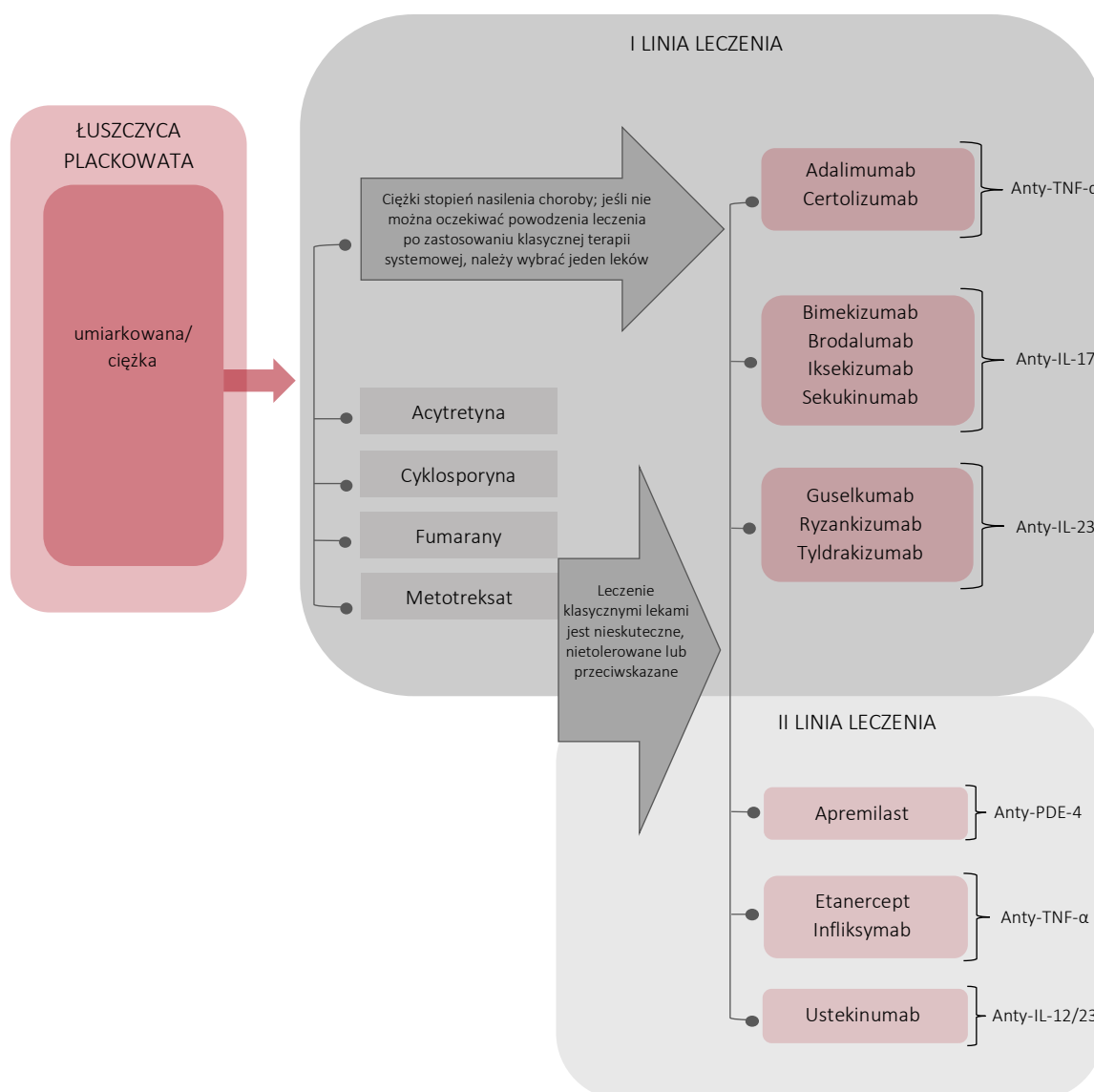
W dokumencie EuroGuiDerm 2022 przedstawiono również zalecenia dotyczące

Na poniższym grafie przedstawiono opcje terapeutyczne zalecane do stosowania u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z uwzględnieniem linii leczenia biologicznego.

rozpoczęcia leczenia systemowego (lekami klasycznymi lub biologicznymi) u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wybór ścieżki leczenia zależy w dużej mierze od przebiegu choroby – u większości chorych jako leczenie pierwszego wyboru zalecane jest zastosowanie terapii konwencjonalnej, tj. systemowych leków klasycznych (acytretyna, cyklosporyna, fumarany, metotreksat lub terapia UV<sup>2</sup>). W przypadku niepowodzenia terapii lekami klasycznymi, brakiem ich tolerancji lub przeciwwskazaniem do jej stosowania, rekomendowane jest rozpoczęcie terapii biologicznej, indywidualnie dobierając lek biologiczny spośród dostępnych w I i II linii leczenia łuszczycy (lub zastosowanie apremilastu, jeśli preferowany jest lek doustny). Z kolei u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, u których nie można oczekiwać sukcesu terapeutycznego po zastosowaniu klasycznej terapii systemowej, należy wybrać jeden z leków biologicznych I linii (określenie I linii odnosi się do wskazania rejestracyjnego).

---

<sup>2</sup> Terapia UV nie jest przedmiotem wytycznych EuroGuiDerm 2022, jednak jest ona zalecana jako alternatywna terapia indukcyjna.



**Rysunek 2.**

**Zalecenia terapeutyczne EuroGuiDerm 2022 [opracowanie własne na podstawie EuroGuiDerm 2022]**

Wytyczne EuroGuiDerm 2022 nie definiują jak długo powinna trwać terapia z zastosowaniem leków biologicznych, co równoznaczne jest z brakiem odgórnie narzuconych ograniczeń czasowych dla stosowanych terapii. Nie przedstawiono również danych na temat obligatoryjnej liczby wcześniejszych terapii lekami klasycznymi, które są niezbędne do rozpoczęcia leczenia biologicznego.

Rekomendacje EuroGuiDerm 2022 są zgodne z wytycznymi innych zagranicznych

organizacji, m.in. BAD 2020, AAD-NPF 2019 oraz FSD 2019. Wymienione organizacje, wskazują na potrzebę wdrażania biologicznego leczenia systemowego u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które będzie długotrwale skuteczne i bezpieczne oraz dobrane indywidualnie dla każdego chorego.

Najnowsze wytyczne polskie dotyczące leczenia łuszczycy plackowatej zostały wydane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) w 2020 roku. Należy

podkreślić, że są one zasadniczo zgodne z wytycznymi zagranicznych organizacji. Podkreślono w nich potrzebę doboru leków biologicznych z uwzględnieniem dotychczasowego leczenia, preferencji chorego, doświadczenia lekarza prowadzącego oraz indywidualnych predyspozycji chorego. Zwrócono ponadto uwagę na oczekiwania ekspertów klinicznych odnośnie traktowania dobrze znanych w praktyce klinicznej inhibitorów-TNF-alfa jako standardu terapeutycznego, który powinien stać się dostępny dla chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej również w ramach leczenia otwartego. Omawiane wytyczne, podobnie jak wytyczne zagraniczne nie zawierają rekomendacji określonego czasu leczenia lekami biologicznymi czy wymogu konkretnej liczby terapii przed przystąpieniem do leczenia biologicznego. Z racji daty wydania wytycznych PTD nie zawierają one rekomendacji dotyczących zastosowania jednych z najnowszych leków, których mechanizm działania polega na blokowaniu podjednostki p-19 i selektywnie łączące się z interleukiną 23., tj. guselkumabu, ryzankizumabu, tyldrakizumabu, jak również takich inhibitorów interleukiny 17. jak bimekizumab i brodalumab.

### 3. Leczenie łuszczycy w Polsce

Leczenie łuszczycy plackowatej jest uzależnione od nasilenia choroby. W przypadku chorych na łuszczycę o nasileniu łagodnym najczęściej wystarczające jest zastosowanie terapii miejscowej oraz ewentualnie terapii systemowej w postaci fototerapii i fotochemoterapii (PUVA) w sytuacji braku zadowalającej odpowiedzi na terapię miejscową.

Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie miejscowe lub nasilenie choroby od umiarkowanego do ciężkiego jest wskazaniem do wdrożenia klasycznego leczenia systemowego z zastosowaniem metotreksatu (MTX), cyklosporyny A (CYKLO), acytretyny lub glikokortykosteroidów. Przedstawione opcje terapeutyczne ze względu na fakt, iż w większości są objęte refundacją w ramach wykazu A1 można traktować jako leki, do których dostęp jest relatywnie dobry. Teoretycznie możliwe jest również wykorzystanie apremilastu lub fumaranu dimetylu, jednak ze względu na brak refundacji tych substancji faktyczna możliwość ich powszechnego zastosowania jest ograniczona. Należy jednak podkreślić, iż łagodne nasilenie zmian łuszczycowych nie jest związane z istnieniem tak złożonej niezaspokojonej potrzeby medycznej jaka istnieje w przypadku chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

#### 3.1. Program lekowy B.47

Praktykę kliniczną leczenia biologicznego chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Polsce definiują zapisy Programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Do Programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie następujące kryteria:

- 1) chorzy w wieku: 18 lat i powyżej lub 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem;
- 2) chorzy: z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do

terapii adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, inflixymabem, lub tyldrakizumabem

– którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;

- 3) chorzy, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczykowego ze wskaźnikami:
- PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii guselkumabem, iksekizumabem, ryzankizumabem, sekukinumabem lub ustekinumabem albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, inflixymabem, lub tyldrakizumabem oraz
  - DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz
  - BSA większym niż 10;
- 4) chorzy, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC, a w przypadku chorych od 6 do 18 roku życia po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z aktualnie

obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji PTD/EADV/EDF/IPC.

Adekwatna odpowiedź na leczenie oceniana jest po 4 miesiącach ( $\pm$  30 dni) terapii jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% lub po 4 miesiącach ( $\pm$  30 dni) terapii jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 50% oraz poprawa jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o przynajmniej 5 punktów.

W ramach Programu zdefiniowano warunki zmiany terapii, która możliwa jest wyłącznie w przypadku:

- wystąpienia ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
- wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną lub utraty adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

Chory jest wykluczany z udziału w Programie w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzonej w trakcie dwóch kolejnych wizyt

monitorujących, oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

Aktualnie czas leczenia w Programie określony jest na maksymalnie 96 tygodni w przypadku terapii guselkumabem, iksekizumabem, ryzankizumabem, sekukinumabem, tyltrakizumabem lub ustekinumabem przy czym terapię i udział chorego w Programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:

- po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki tyltrakizumabu lub ustekinumabu albo
- po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki sekukinumabu, albo
- po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki guselkumabu, iksekizumabu lub ryzankizumabu.

W przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem lub infliksymabem czas leczenia w Programie określają kryteria kwalifikacji i wyłączenia z Programu a leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z programu.

Ze względu na ograniczenia wynikające z zapisów Programu, jak również uwzględniając znaczący wpływ łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na jakość życia chorych oraz ich funkcjonowanie społeczne należy uznać, iż niezbędne jest podjęcie szeregu działań mających na celu

doprowadzenie do poprawy dostępu tych chorych do skutecznego leczenia. Tym samym chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego będą stanowić najważniejszą w tym opracowaniu populację chorych. Jest to grupa reprezentująca chorych o największej niezaspokojonej potrzebie medycznej spośród chorych na łuszczycę w Polsce.

### **3.2. Ewolucja zmian w programie lekowym**

#### **Definiowanie populacji i czasu leczenia w programie**

Obecnie w Polsce, w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” refundowane są inhibitory TNF- $\alpha$ , inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 oraz inhibitory IL-23.

Program lekowy B.47 jest finansowany od stycznia 2013 r. i wtedy kryteria kwalifikacji spełniali wyłącznie chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Chorzy na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego włączani są do Programu dopiero od lipca 2015 roku. Zmianom ulegały również zapisy o maksymalnym czasie leczenia poszczególnymi substancjami oraz wysokości limitu finansowania w poszczególnych grupach leków.

Lekiem, który jako pierwszy był dostępny w ramach PL był ustekinumab (Stelara®), następnie od marca 2013 rozpoczęto również kwalifikację chorych do terapii adalimumabem (Humira®) a od listopada 2014 objęty refundacją był także etanercept (Enbrel®). W lipcu 2015 roku dokonano zmiany kryteriów kwalifikacji i tym samym możliwe było włączenie chorych na łuszczycę o nasileniu

umiarkowanym, przy czym chorzy mogli być objęci leczeniem wyłącznie z zastosowaniem infliksymabu (Remsima®).

W lipcu 2016 r. objęto refundacją pierwszy lek biopodobny dla etanerceptu (Bene-pali®) a kolejny (Erelzi®) pojawił się już w listopadzie 2017 roku. W lipcu 2018 roku objęty refundacją został lek biopodobny infliksymabu (Flixabi®).

W listopadzie 2018 roku nastąpiły istotne zmiany – rozpoczęto finansowanie 2 nowych substancji w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim, tj. sekukinumab (Cosentyx®) i iksekizumab (Taltz®) oraz objęto refundacją pierwszy lek biopodobny adalimumabu (Imraldi®). W marcu 2019 roku wprowadzono do Programu kolejny lek biopodobny infliksymabu – Zessly®. Następnie w maju 2019 roku do Programu włączono kolejne 2 leki biopodobne – Amgevita® i Hyrimoz® i w marcu 2020 kolejny – Idacio®.

Istotne poszerzenie zakresu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych nastąpiło w latach 2020-2021. We wrześniu 2020 finansowaniem u chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim został objęty guselkumab (Tremfya®) i ryzankizumab (Skyrizi®) Następnie od stycznia 2021 w Programie finansowany jest również certolizumab pegol (Cimzia®) a ostatnim lekiem włączonym do Programu jest tyldrakizumab (Ilumetri®), który został do niego wpisany w listopadzie 2021 jako jedyny przedstawiciel inhibitorów interleukin refundowany w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego.

Ewolucja zapisów dotyczy również czasu leczenia chorych w Programie. Po uruchomieniu Programu w styczniu 2013 roku chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim kwalifikowani do terapii UST a następnie ADA mogli być nimi leczeni maksymalnie przez 48 tygodni. Dla etanerceptu, który był kolejnym lekiem wprowadzonym do Programu maksymalny czas leczenia zdefiniowano na 24 tygodnie. W pewnym sensie pierwsza większa rewolucja w zapisach programu została wprowadzona Obwieszczeniem z dn. 24 czerwca 2015 roku. Oprócz umożliwienia objęcia leczeniem również chorych z umiarkowanym nasileniem choroby wprowadzenie infliksymabu dało możliwość leczenia chorych tym lekiem przez 96 tygodni. Objęte od listopada 2018 roku finansowaniem w ramach Programu sekukinumab i iksekizumab mogły być stosowane maksymalnie przez 96 tygodni. Od listopada 2019 roku poszerzono populację chorych dla adalimumabu i etanerceptu o chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym oraz wprowadzono maksymalny czas leczenia chorych w Programie dla wszystkich leków, tj. UST, ADA, SEK, ETA, INF i IKS) wynoszący 96 tygodni. Kolejne leki włączane do Programu (RIS, GUS i TIL) zostają zaklasyfikowane również do grupy leków, które mogą być stosowane przez maksymalnie 96 tygodni.

W styczniu 2021, wraz z włączeniem do Programu certolizumabu pegol nastąpiła kolejna istotna zmiana polegająca na zniesieniu administracyjnego ograniczenia maksymalnego czasu leczenia w Programie dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa (w tym dla CERT). Tym samym leki z tej grupy, w przypadku spełniania kryteriów klinicznych



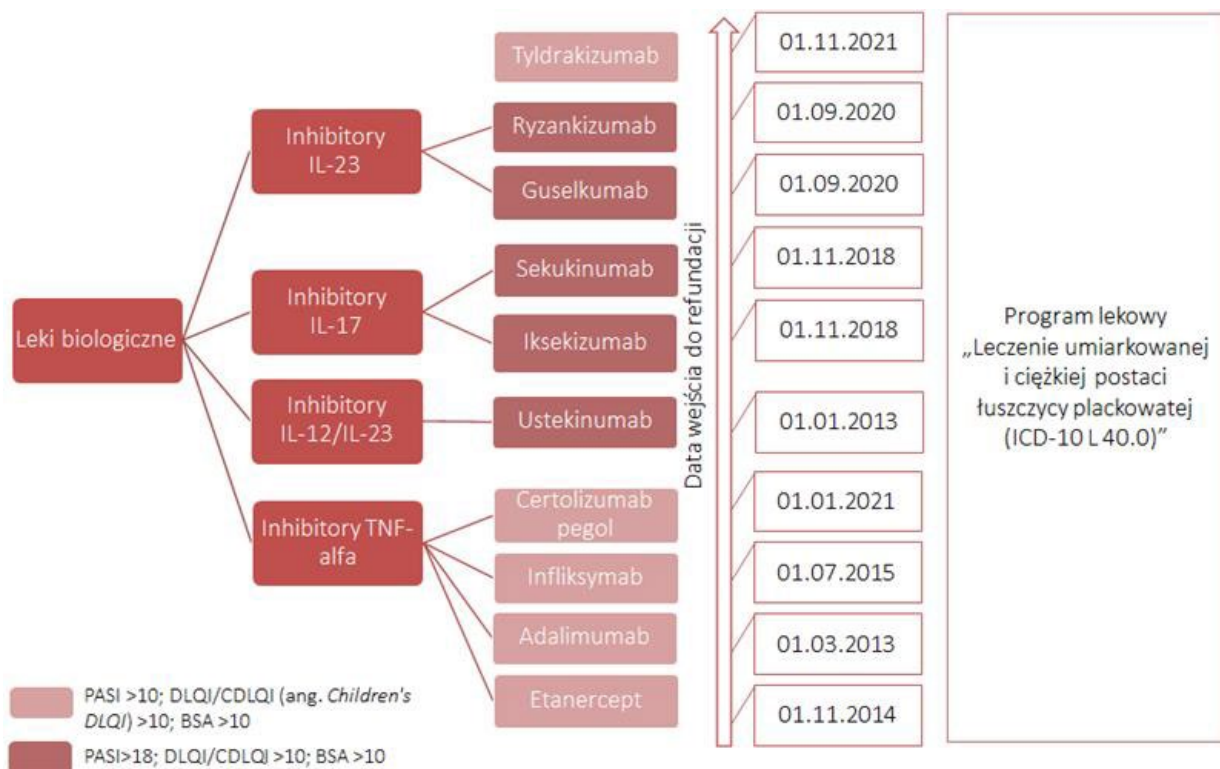
dla kontynuowania terapii przyjmowanym lekiem mogą być stosowane

bezterminowo. Jednocześnie dla wszystkich inhibitorów interleukin zapis dopuszczający

leczenie przez maksymalnie 96 tygodni pozostał w mocy. [Barszczewska 2020, Obwieszczenia MZ z lat 2012-2022

<http://dziennikmz.mz.gov.pl/keyword-browse/4>]

Szczegółowe dane na temat dostępnego leczenia biologicznego przedstawiono na rysunku poniżej.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 czerwca 2022 r. oraz danych z Obwieszczeń MZ z lat 2012-2022

### Ewolucja kosztu leczenia w Programie lekowym B.47

W czasie 9 lat funkcjonowania Programu lekowego B.47 zaszły znaczące zmiany w zakresie kosztów terapii.

Poniżej przedstawiono zestawienie szacunkowych wydatków ponoszonych przez płatnika w związku z finansowaniem poszczególnych substancji objętych refundacją w ramach Programu lekowego B.47. w latach 2016-2021 oraz prezentację graficzną tych danych

Substancja czynna	Szacunkowe wydatki w Programie lekowym (PLN) (koszt z DGLI, zużycie substancji w danym programie ze Sprawozdań NFZ)					
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
ADALIMUMAB	6 619 728	7 340 363	9 383 966	2 993 573	1 777 667	1 602 050
ETANERCEPT	129 260	138 638	64 431	56 940	164 706	376 773
INFLIKSYMAB	1 159 352	2 580 356	3 551 195	2 522 857	1 045 430	653 457
USTEKINUMAB	7 934 175	9 623 794	9 624 154	10 348 015	7 830 661	7 131 846
IKSEKIZUMAB	0	0	0	2 946 445	5 651 958	6 957 406
SEKUKINUMAB	0	0	0	2 412 018	7 321 620	10 879 516
GUSELKUMAB	0	0	0	0	3	1 612 803
RYZANKIZUMAB	0	0	0	0	189 390	6 452 157
CERTOLIZUMAB PEGOL	0	0	0	0	0	187 138
TYLDRAKIZUMAB	0	0	0	0	0	0
Suma	15 842 515	19 683 151	22 623 746	21 279 848	23 981 435	35 853 146

Źródło:

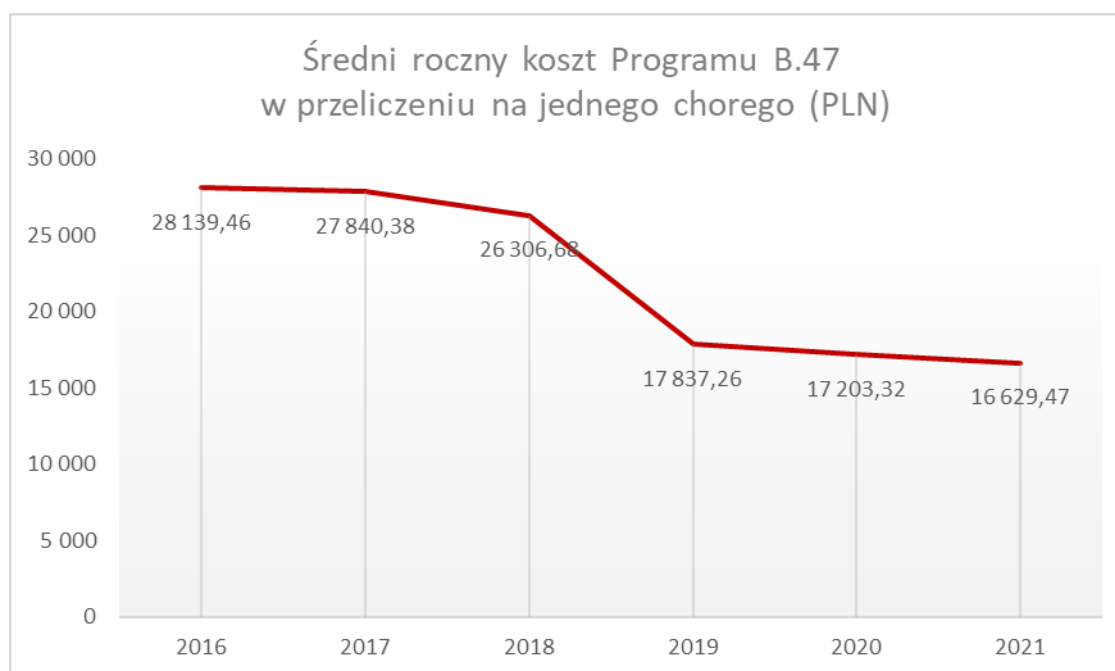
Dane publikowane na stronie NFZ - Komunikaty DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/RoczneSprawozdaniaNFZ> publikowane na stronie <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>



Biorąc pod uwagę zwiększającą się liczbę chorych leczonych w Programie lekowym można zauważyć, że średni roczny koszt ponoszony na jednego chorego systematycznie się zmniejsza. Zatem pomimo rozrastania się Programu lekowego B.47 pod kątem większej liczby leczonych chorych oraz

wprowadzania nowych substancji, przeciętne koszty leczenia są coraz niższe. Poniżej na wykresie przedstawiono historyczne zestawienie średnich rocznych kosztów leczenia chorych w ramach Programu lekowego. Koszty te oszacowano biorąc pod uwagę roczne liczby chorych ze

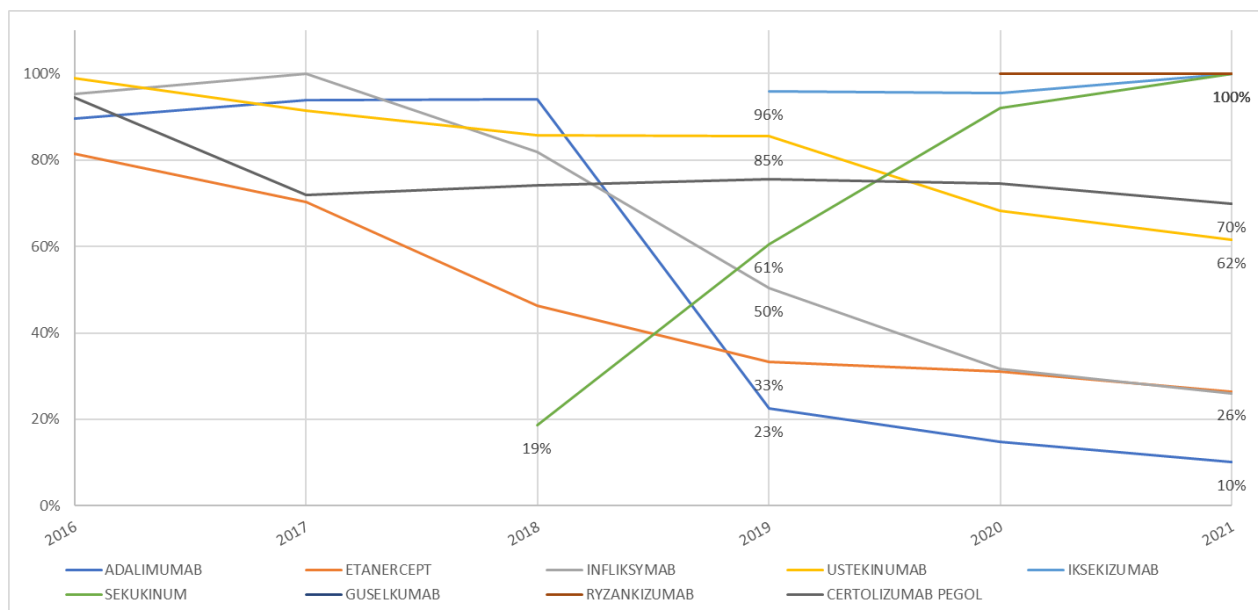
Sprawozdań NFZ oraz przedstawione wcześniej szacunkowe wydatki ponoszone przez płatnika.



Analiza zmian wprowadzanych w Programie lekowym B.47 pozwoliła na ocenę oddziaływania różnorodnych czynników na ceny leków występujących w jednym programie lekowym. Najwyraźniejszym czynnikiem mającym wpływ na redukcję cen za 1 mg ponoszonych przez płatnika publicznego dla poszczególnych leków było pojawienie się leków biopodobnych. Szczególnie uwidocznione jest to dla porównania zmian dla leków posiadających tańsze odpowiedniki z tymi ich nieposiadającymi. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż z racji

wchodzenia do refundacji leków w różnym czasie, każdy z nich znajduje się w innej fazie cyklu rozwoju leku, np. ryzankizumab czy tyldrakizumab, które zostały włączone do Programu odpowiednio we wrześniu 2020 i listopadzie 2021 miały zdecydowanie mniej czasu na obniżenie ceny leku w porównaniu do choćby ustekinumabu, który jest finansowany w Programie od samego początku jego istnienia. Drugim istotnym czynnikiem jest kończący się okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla danego produktu leczniczego.

Poniżej zaprezentowano wykres przedstawiający procentową zmianę kosztu 1 mg substancji stosowanych w PL łuszczycy, refundowanych w programie lekowym B.47, w zakresie poszczególnych grup limitowych.



**Źródło:**

Dane publikowane na stronie NFZ - Komunikaty DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/Roczne-Sprawozdania-NFZ-publikowane-na-stronie> <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>

**Dostęp do terapii w ramach programu lekowego**

Pomimo, iż w czasie ostatnich lat zaszyły znaczące zmiany w programie lekowym poprawiające dostęp chorych do terapii, wymaga on dalszych zmian, pozwalających na zapewnienie dostępu do terapii szerszej populacji chorych.

Potrzeba wprowadzenia zmian w Programie lekowym B.47 została oficjalnie zasygnalizowana w przekazanym do Ministra Zdrowia przez przedstawicieli organizacji pacjenckich pismem z 1 marca 2022 roku.<sup>3</sup> Poruszone w nim kwestie oraz argumenty za wprowadzeniem wskazanych zmian zostały poddane debacie z udziałem ekspertów klinicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej, wśród których znaleźli się między

innym prof. Joanna Narbutt, prof. Adam Reich oraz prof. Witold Owczarek.

W trakcie debaty wskazano, że wskaźnik dostępności do leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej w Polsce jest jednym z najniższych w Europie i wynosi zaledwie ok. 1% chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, podczas gdy w Europie jest to średnio 20%. Wynika to między innymi do ograniczenia dostępności leczenia biologicznego wyłącznie do lecznictwa zamkniętego. W Polsce ośrodków koordynujących leczenie łuszczycy w ramach Programu lekowego jest tylko 40 i co istotne, w części województw jest po jednym świadczeniodawcy realizującym ten program. Problemem są również niskie wartości kontraktów w przeliczeniu na mieszkańca.

<sup>3</sup> Unia Stowarzyszeń Chorych na łuszczycę i ŁZS, AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS, Ogólnopolskie Stowarzyszenie Młodych z Zapalnymi Chorobami

Tkanki Łącznej „3majmy się razem”, Stowarzyszenie "Apetyt na życie"

Poniżej zaprezentowano zestawienie wskaźników wartości kontraktu przypadające na 1 mieszkańca w poszczególnych oddziałach wojewódzkich NFZ w 2020 roku.

Województwo	Program lekowy B.47
dolnośląskie	0,89
kujawsko-pomorskie	0,34
lubelskie	0,74
lubuskie	0,53
łódzkie	1,24
małopolskie	0,27
mazowieckie	1,58
opolskie	0,32
podkarpackie	1,15
podlaskie	0,05
pomorskie	0,87
śląskie	0,65
świętokrzyskie	1,42
warmińsko-mazurskie	0,78
wielkopolskie	0,55
zachodniopomorskie	0,38
<b>Średnia dla kraju</b>	<b>0,81</b>

Źródło: Opracowanie na podstawie *Obarska 2022*

Zwrócono także uwagę na znaczące ograniczenia w dostępie do leczenia wynikające z restrykcyjnych kryteriów włączenia chorych do Programu lekowego B.47. Większość najbardziej skutecznych leków jest obecnie refundowanych wyłącznie u chorych z łuszczycą o nasileniu ciężkim a czas leczenia jest ograniczony administracyjnie, co powoduje, że w wielu przypadkach konieczne jest przerwanie skutecznej terapii i ponowne włączenie chorego po zaostrzeniu choroby. Dla niektórych z tych chorych konsekwencją przerwania leczenia jest szybki nawrót choroby a nie zawsze ponowne włączenie leczenia okazuje się równie skuteczne jak leczenie pierwotne. Tym samym u części chorych skuteczność leczenia zostaje utracona a liczba możliwych do

zastosowania substancji staje się coraz niższa. Ponadto, wśród chorych na łuszczycę plackowatą występują różne choroby współistniejące, np. depresja, ŁZS, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe, otyłość. Dla takich chorych każde kolejne zaostrzenie choroby wiąże się również z pogorszeniem tych chorób współistniejących. U podstaw wszystkich tych chorób stoją bowiem procesy zapalne, które niekontrolowane lub nieprawidłowo kontrolowane prowadzą do zaostrzenia ich objawów i znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań z nimi związanych.

Obecnie u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego możliwe jest zastosowanie w ramach Programu głównie

inhibitorów TNF-alfa, które są lekami najstarszej generacji i o skuteczności niższej niż najnowsze leki, a w niektórych przypadkach zdecydowanie niższej, np. w porównaniu do inhibitorów IL-17 czy IL-23. Bariera administracyjna dotycząca maksymalnego czasu leczenia chorych w Programie została zlikwidowana wyłącznie w stosunku do inhibitorów TNF-alfa. W leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego wprowadzono w tym roku również możliwość leczenia inhibitorem IL-23 w postaci tyldrakizumabu, jednak w przypadku tego leku obowiązuje ograniczenie czasowe dla trwania terapii do maksymalnie 96 tygodni. Istnieje duża potrzeba kolejnych zmian w zapisach Programu lekowego. Dotyczy to przede wszystkim zniesienia administracyjnego czasu leczenia na rzecz decydowania o tym czasie przez lekarza w porozumieniu z chorym oraz obniżenie wskaźnika PASI z 18, gdyż powoduje on, że chorzy którzy zgodnie z aktualną wiedzą medyczną powinni mieć wdrożone leczenie, nie mogą zostać do niego zakwalifikowani.

Poruszono również kwestię wprowadzenia możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa w warunkach ambulatoryjnych, z której skorzystać by mogła część chorych z mniej nasilonym procesem chorobowym. Dzięki temu chorzy wymagający zastosowania inhibitorów IL-23 czy IL-17 w większym wymiarze mogliby być leczeni w ramach Programu lekowego.

Zagadnieniem, które również wymaga podkreślenia jest intensyfikacja leczenia na wczesnym etapie choroby. Proces zapalny w przebiegu łuszczycy ma swój początek w skórze, jednak w związku z trwaniem choroby, brakiem jej kontroli oraz prawidłowego leczenia staje się ona chorobą

ogólnoustrojową, w przebiegu której pojawiają się również choroby współistniejące. Istotna jest zatem możliwość zastosowania na jak najwcześniejszym etapie leczenia terapii intensywnej i skutecznej, co pozwoli kontrolować toczący się proces zapalny oraz zapobiegać rozwojowi chorób współistniejących.

### **3.2. Skuteczność terapii w programie lekowym**

Ocena skuteczności każdego z leków stosowanych w ramach Programu lekowego B.47 była możliwa początkowo wyłącznie na podstawie wyników eksperymentalnych badań rejestracyjnych. Z czasem publikowano kolejne doniesienia pozwalające na ocenę stosowania tych leków w warunkach praktyki klinicznej.

W 2022 roku opublikowano wyniki<sup>4</sup> pozwalające na ocenę skuteczności ADA i UST podczas pojedynczego 40-tygodniowego okresu leczenia biologicznego u chorych w ramach Programu lekowego B.47. Badanie obejmowało 620 dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu, którzy nie odpowiadali na co najmniej dwie klasyczne terapie systemowe lub mieli przeciwwskazania do ich stosowania. W ocenianej grupie 50,64% chorych było leczonych za pomocą UST, pozostali chorzy byli leczeni za pomocą ADA zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Skuteczność leczenia oceniano w 0, 4, 16, 28 i 40 tygodniu, za pomocą wskaźników PASI, BSA oraz DLQI. Za brak odpowiedzi na leczenie uznawano nieosiągnięcie PASI 75 w tygodniach 16 i

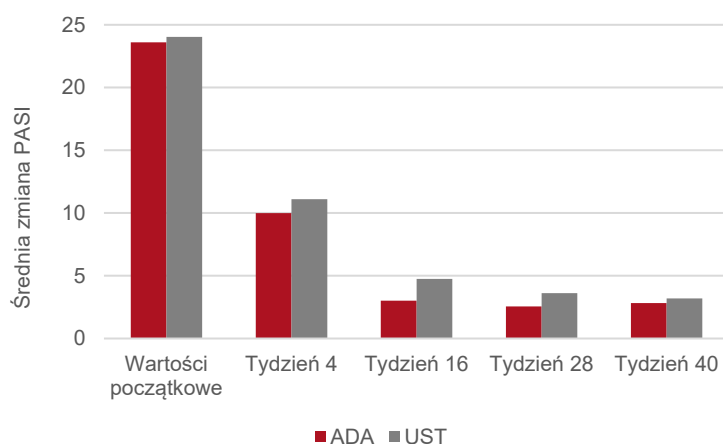
<sup>4</sup> DOI: 10.1111/dth.15481

28. Przy poprawie między PASI 75 a PASI 50 warunkiem koniecznym do kontynuacji leczenia była poprawa jakości życia w skali DLQI o co najmniej 5 punktów.

Analiza wyników wykazała, że w 16. tyg. leczenia ADA był skuteczniejszy w zakresie zmiany PASI, BSA oraz DLQI w porównaniu z UST, przy czym istotnie statystyczne różnice zaobserwowano dla zmiany wyniku BSA oraz DLQI. Również w 28 tyg. ADA

wykazał istotnie statystyczną przewagę nad UST w zakresie PASI, BSA oraz DLQI. W 40. tygodniu poprawa wyniku PASI była statystycznie wyższa w grupie leczonej ADA w zakresie PASI oraz DLQI. W grupie chorych otrzymujących ADA odpowiedź PASI 90 i PASI 100 występowała częściej niż w UST. Odpowiedź PASI  $\geq 75$  utrzymywała się u zdecydowanej większości chorych zarówno w 16., 28. jak i 40. tyg. leczenia w obydwu badanych grupach.

Średnią zmianę PASI u chorych leczonych ADA i UST w ramach Programu lekowego B.47 przedstawia wykres poniżej.



Uzyskane wyniki wskazują na jednoznacznie pozytywny wpływ zastosowania skutecznego leczenia na poprawę jakości życia. Opublikowane wyniki innych analiz wskazują, że wyniki dla leków nowszej generacji są jeszcze bardziej korzystne, dlatego też w pełni uzasadnione jest rozszerzenie dostępu do leczenia wszystkimi lekami w stopniu umożliwiającym dostosowanie terapii indywidualnie do potrzeb każdego chorego.

### 3.3. Program lekowy a wytyczne kliniczne

Pomimo dostępności dla chorych różnych wariantów leczenia biologicznego, możliwości ich terapii są mocno ograniczone. Jest to spowodowane zapisami Programu lekowego B.47 odnośnie czasu trwania leczenia oraz wymogiem konkretnej liczby wcześniejszych terapii systemowych przed przystąpieniem do leczenia biologicznego. Zapisy te, nie znajdują swojego uzasadnienia w najnowszych wytycznych oraz są nieadekwatne do informacji zawartych w Charakterystykach Produktów Leczniczych

poszczególnych leków. Dodatkowym ograniczeniem jest zapis Programu lekowego dotyczący kwalifikacji do leczenia w zależności od stopnia nasilenia łuszczycy. Zgodnie z Programem lekowym, wybór terapii biologicznej uzależniony jest od wyniku

PASI chorego. Zapis ten, znacznie zawęża wybór terapii biologicznych dla niektórych chorych i jest niespójny z najnowszymi wytycznymi oraz wskazaniami rejestracyjnymi produktów leczniczych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.

W tabeli poniżej zawarto zestawienie, obrazujące niespójność Programu lekowego B.47 z najnowszymi wytycznymi EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, AAD-NPF 2019, FSD 2019, PTD 2020 oraz zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych dla leków biologicznych refundowanych w Polsce w omawianej jednostce chorobowej.



Tabela 2.

Zestawienie, obrazujące niespójność Programu lekowego B.47 z najnowszymi wytycznymi oraz zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych dla leków biologicznych refundowanych w Polsce w łuszczycy plackowatej.

Grupa leków	Substancja czynna/lek	Ograniczenie czasu trwania leczenia			Określona liczba wcześniejszych terapii systemowych*			Kwalifikacja do leczenia na podstawie stopnia ciężkości choroby		
		Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47	Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47	Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47
Inhibitory TNF- $\alpha$	<p><b>Adalimumab</b> [ChPL Hyrimoz®]</p> <p><b>Certolizumab pegol</b> [ChPL Cimzia®]</p> <p><b>Infliksymab</b> [ChPL Remsima®]</p> <p><b>Etanercept</b> [ChPL Enbrel®]</p>	<p><u>BRAK</u></p> <p>Według PTD 2020 decyzję dotyczącą przerwania/zakończenia leczenia biologicznego powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.</p>	<p><u>BRAK</u></p> <p>Brak informacji o maks. okresie trwania terapii – jedynym powodem przerwania terapii są względy kliniczne.</p>	<p><u>BRAK</u></p> <p>Brak ograniczeń czasowych trwania terapii.</p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Brak zdefiniowanej liczby zastosowanych terapii systemowych** lekami klasycznymi, przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi oraz brak informacji o koniecznej długości trwania wcześniejszej terapii.</p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Brak w zarejestrowanym wskazaniu informacji o liczbie zastosowanych terapii systemowych** lekami klasycznymi, które powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi.</p>	<p><u>TAK</u></p> <p><b><u>Brak poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod ogólnych**.</u></b></p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Zalecenie stosowania w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.</p> <p>Według BAD 2020 chory może rozpocząć terapię dowolnym lekiem biologicznym.</p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Rejestracja w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.</p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Dostęp do leczenia mają wszyscy chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI &gt;10).</p>
Inhibitory IL-12/IL-23	<p><b>Ustekinumab</b> [ChPL Stelara®]</p>	<p><u>BRAK</u></p> <p>Według PTD 2020 decyzję dotyczącą</p>	<p><u>BRAK</u></p> <p>Brak informacji o maks.</p>	<p><u>TAK</u></p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Brak zdefiniowanej liczby zastosowanych</p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Brak w zarejestrowanym wskazaniu</p>	<p><u>TAK</u></p> <p><b><u>Brak poprawy po leczeniu z</u></b></p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Zalecenie stosowania w łuszczycy</p>	<p><u>NIE</u></p> <p>Rejestracja w łuszczycy</p>	<p><u>TAK</u></p> <p><b><u>Dostęp do leczenia mają tylko chorzy na</u></b></p>

Grupa leków	Substancja czynna/lek	Ograniczenie czasu trwania leczenia			Określona liczba wcześniejszych terapii systemowych*			Kwalifikacja do leczenia na podstawie stopnia ciężkości choroby		
		Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47	Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47	Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47
		przerwania/zakończenia leczenia biologicznego powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.	okresie trwania terapii – jedynym powodem przerwania terapii są względy kliniczne.	<b><u>Maks. 96 tygodni***.</u></b>	terapii systemowych lekami klasycznymi**, przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi oraz brak informacji o koniecznej długości trwania wcześniejszej terapii.	informacji o liczbie zastosowanych terapii systemowych lekami klasycznymi**, które powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi.	<b><u>zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych**.</u></b>	umiarkowanej do ciężkiej.  Według BAD 2020 chory może rozpocząć terapię dowolnym lekiem biologicznym.	umiarkowanej do ciężkiej.	<b><u>łuszczycę o nasileniu ciężkim (PASI &gt;18).</u></b>
Inhibitory IL-17	<b>Sekukinumab</b> [ChPL Cosentyx®]  <b>Iksekizumab</b> [ChPL Taltz®]	<b><u>BRAK</u></b>  Według PTD 2020 decyzję dotyczącą przerwania/zakończenia leczenia biologicznego powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.	<b><u>BRAK</u></b>  Brak informacji o maks. okresie trwania terapii – jedynym powodem przerwania terapii są względy kliniczne.	<b><u>TAK</u></b>  <b><u>Maks. 96 tygodni***.</u></b>	<b><u>NIE</u></b>  Brak zdefiniowanej liczby zastosowanych terapii systemowych lekami klasycznymi**, przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi oraz brak informacji o koniecznej długości trwania wcześniejszej terapii.	<b><u>NIE</u></b>  Brak w zarejestrowanym wskazaniu informacji o liczbie zastosowanych terapii systemowych lekami klasycznymi**, które powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi.	<b><u>TAK</u></b>  <b><u>Brak poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych**.</u></b>	<b><u>NIE</u></b>  Zalecenie stosowania w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.  Według BAD 2020 chory może rozpocząć terapię dowolnym lekiem biologicznym.	<b><u>NIE</u></b>  Rejestracja w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej	<b><u>TAK</u></b>  <b><u>Dostęp do leczenia mają tylko chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim (PASI &gt;18).</u></b>

Grupa leków	Substancja czynna/lek	Ograniczenie czasu trwania leczenia			Określona liczba wcześniejszych terapii systemowych*			Kwalifikacja do leczenia na podstawie stopnia ciężkości choroby		
		Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47	Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47	Wytyczne kliniczne	ChPL	Program lekowy B.47
Inhibitory IL-23	<b>Ryzankizumab</b> [ChPL Skyrizi®] <b>Guselkumab</b> [ChPL Tremfya®] <b>Tydrakizumab</b> [ChPL Ilumetri®]	<u>BRAK</u> Według PTD 2020 decyzję dotyczącą przerwania/zakończenia leczenia biologicznego powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z chorym.	<u>BRAK</u> Brak informacji o maks. okresie trwania terapii – jedynym powodem przerwania terapii są względy kliniczne.	<u>TAK</u> <u>Maks. 96 tygodni***.</u>	<u>NIE</u> Brak zdefiniowanej liczby zastosowanych terapii systemowych lekami klasycznymi**, przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi oraz brak informacji o koniecznej długości trwania wcześniejszej terapii.	<u>NIE</u> Brak w zarejestrowanym wskazaniu informacji o liczbie zastosowanych terapii systemowych lekami klasycznymi**, które powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi.	<u>TAK</u> <u>Brak poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych**.</u>	<u>NIE</u> Zalecenie stosowania w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej. Według BAD 2020 chory może rozpocząć terapię dowolnym lekiem biologicznym.	<u>NIE</u> Rejestracja w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej	<u>TAK</u> <u>Dostęp do leczenia RIS oraz GUS mają tylko chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim (PASI &gt;18).</u> Dostęp do leczenia TIL mają chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10)

\* koniecznych do podjęcia terapii lekami biologicznymi;

\*\* jako terapie systemowe lekami klasycznymi określono m.in. leczenie cyklosporyną A, metotreksatem, acytretyną, PUVA;

\*\*\* W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych chorych można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni – przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

### 3.4. Czynniki ograniczające dostęp do terapii

Analiza zapisów wytycznych klinicznych, Charakterystyk Produktów Leczniczych leków objętych finansowaniem ze środków publicznych w Polsce oraz zapisów Programu lekowego B.47 wskazuje, że terapia chorych w Polsce nie jest zoptymalizowana i zgodna z międzynarodowymi standardami.

Pomijając kwestie związane liczbą ośrodków realizujących Program Lekowy B.47, czy innych związanych z organizacją systemu opieki zdrowotnej, czynniki ograniczające dostęp do terapii można podzielić na dwie kategorie:

- wynikające z kryteriów kwalifikacji do programu;
- wprowadzające określony administracyjnie czas trwania terapii.

W ramach pierwszej kategorii należy rozpatrywać dwa kluczowe elementy tj.:

- wymóg stosowania co najmniej dwóch wcześniejszych terapii systemowych oraz
- zawężenie terapii możliwych do zastosowania u chorych z umiarkowaną postacią choroby wyłącznie do inhibitorów TNF-alfa i tyldrakizumabu.

#### Dwie wcześniejsze terapie

Do programu lekowego B.47 kwalifikowani są chorzy, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie

obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC, a w przypadku chorych od 6 do 18 roku życia po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.

W odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych wskazuje się natomiast, że aby możliwe było podjęcie terapii lekiem biologicznym, chory powinien kwalifikować się do terapii systemowej lub też dla części leków wskazano wymóg wcześniejszego stosowania określonych terapii, jednak dla żadnego z nich nie ma wymogu stosowania co najmniej dwóch różnych metod klasycznych.

W badaniach rejestracyjnych najczęściej chorzy stosowali przed rozpoczęciem leczenia biologicznego inne terapie, jednak kryteria włączenia nie określały jako warunku uczestnictwa braku uzyskania poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych.

Podobnie wytyczne kliniczne nie wskazują na konieczność spełnienia takiego warunku, a co więcej w przypadku choroby o nasileniu ciężkim, w przypadku kiedy nie można oczekiwać powodzenia leczenia po zastosowaniu klasycznej terapii systemowej można od razu zastosować leki biologiczne.

Tym samym wymóg ten nie jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, Charakterystykami Produktów Leczniczych ani badaniami klinicznymi dla tych leków.

Jest on ograniczeniem wyłącznie administracyjnym, którego celem od początku funkcjonowania Programu było ograniczenie wydatków płatnika publicznego. Argument ten w dobie leków biologicznych biopodobnych nie jest już jednak aktualny.

Ewolucja w rozumieniu działania i roli leków biologicznych w leczeniu łuszczycy powinna prowadzić do eliminacji tego typu ograniczeń. Pozwoli to na zapewnienie chorym w Polsce dostępu do terapii zgodnego z międzynarodowymi standardami.

Uwzględniając znaczną przewagę leków biologicznych w zakresie skuteczności nad klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby nie jest uzasadnione limitowanie dostępu do terapii wyłącznie chorym uprzednio leczonym co najmniej dwoma lekami klasycznymi. Takie podejście przyczynia się do opóźnienia powrotu chorego do normalnego funkcjonowania społecznego czego konsekwencją jest oprócz bezpośrednio wpływu na chorego oraz jego rodzinę, zwiększenie kosztów pośrednich wynikających z wpływu choroby na życie zawodowe chorego oraz korzystanie ze świadczeń opieki społecznej.

### **Postać umiarkowana dla wybranych terapii**

Podobnie ograniczenie zakresu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych u chorych z umiarkowanym nasileniem choroby nie jest zjawiskiem korzystnym.

Jak wspomniano wcześniej, również w tej grupie chorych łuszczycy w znaczącym stopniu wpływa na obniżenie jakości życia i prowadzi do długotrwałych negatywnych konsekwencji w zakresie zarówno samych objawów choroby, jak również funkcjonowania społecznego i zawodowego.

W badaniach rejestracyjnych dla leków biologicznych uczestniczyli chorzy, u których nasilenie choroby określono jako umiarkowane do ciężkiego, czego rezultatem była rejestracja poszczególnych substancji w takiej populacji. Podobnie w wytycznych klinicznych terapia lekami biologicznymi zalecana jest w postaci umiarkowanej do ciężkiej. Zawężenie wyboru opcji terapeutycznych w przypadku chorych z umiarkowanym nasileniem choroby prowadzi do ich dyskryminacji, ponieważ lekarze nie mają możliwości optymalizacji terapii i dostosowania jej w pełni do indywidualnej sytuacji klinicznej danego chorego. Warto przy tym zauważyć, że wdrożenie terapii na jak najwcześniejszym etapie choroby bezsprzecznie wiąże się z uzyskaniem korzyści w postaci opanowania stanu zapalnego leżącego u podstaw zarówno choroby podstawowej – łuszczycy, jak również wielu chorób współistniejących, co wpływa bezpośrednio na uzyskiwanie wyższych wskaźników odpowiedzi na leczenie i w konsekwencji osiągnięciem poprawy jakości życia chorych, co w praktyce oznacza znaczące ograniczenie wpływu choroby na codzienne życie chorych.

### **Brak ograniczenia czasowego dla wybranych terapii**

W zakresie ograniczenia czasu terapii, jak wspomniano wcześniej w toku stopniowej ewolucji wprowadzano zmiany wydłużające czas trwania terapii w ramach programu lekowego aż do jego całkowitego zniesienia dla inhibitorów TNF-alfa. Takie podejście jest klinicznie uzasadnione i zgodne z międzynarodowymi standardami dlatego też, należy dążyć do zniesienia ograniczenia czasowego terapii dla wszystkich leków finansowanych w ramach programu lekowego. Zapisy programu lekowego jasno precyzują kryteria zakończenia

terapii w przypadku jej nieskuteczności lub nietolerancji dlatego zlikwidowanie takiego ograniczenia nie powinno stanowić obciążenia płatnika publicznego, bowiem stała terapia dopasowana do stanu klinicznego chorego jest najlepszym rozwiązaniem zarówno z perspektywy chorego jak i systemu opieki zdrowotnej.

Łuszczyca na tle innych Programów lekowych jest o tyle wyjątkowa, że w innych Programach lekowych, jeżeli dochodziło do zmian zapisów, to zawsze były one kompleksowe, tj. jeśli łagodzone były kryteria kwalifikacji chorych i zdecydowano o objęciu leczeniem chorych z umiarkowaną postacią choroby, to dotyczyło to wszystkich leków, jak np. w łuszczycowym zapaleniu stawów czy wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Podobnie wyglądało to w przypadku zniesienia ograniczenia czasu leczenia. Jeśli zostało ono zniesione to dotyczyło wszystkich produktów leczniczych – tak jest obecnie w neurologii, reumatologii i gastroenterologii. Możliwość bezterminowego leczenia wszystkimi lekami wprowadzono od 1 stycznia 2022 r. w przypadku nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz w przypadku leczenia chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [POZ 2022, PZ 2021]. W przypadku łuszczycy kryteria łagodzone były wybiórczo, tj. z ograniczeniem do inhibitorów TNF-alfa.

W porównaniu do osób z chorobami reumatologicznymi, chorzy z łuszczycą nie mają równego dostępu do leczenia w Polsce. Nie istnieją jakiegokolwiek kliniczne przesłanki uzasadniające to zróżnicowanie. Z medycznego punktu widzenia wszystkie leki objęte refundacją w Programie B.47 powinny być refundowane na takich samych zasadach – wszystkie dla chorych od umiarkowanego stopnia nasilenia choroby i wszystkie z możliwością prowadzenia

terapii bez konieczności jej przerywania, na podstawie decyzji lekarza prowadzącego [PZ 2021]. Dyskusyjna pozostaje niekonsekwencja decydentów odnośnie rozbieżności w znoszeniu ograniczenia czasowego dla stosowania przykładowo ustekinumabu. Jakie jest uzasadnienie dla wprowadzenia bezterminowego leczenia ustekinumabem w Programie lekowym B.33 dotyczącym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i nie wprowadzenie analogicznego zapisu w Programie B.47, zwłaszcza, że był on pierwszym lekiem finansowanym w tym programie.

### **3.5. Propozycja zmian w programie lekowym w kontekście niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych**

Uwzględniając opisane powyżej kategorie ograniczeń w dostępie do leczenia chorych, kluczowa wydaje się być liberalizacja wymogu braku poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych. Wymóg stosowania tylko jednej wcześniejszej terapii pozwoli na zapewnienie szybszego dostępu do skutecznej terapii, w wyniku czego można się będzie spodziewać uzyskania znacznie wyższych korzyści klinicznych w porównaniu z klasycznymi lekami systemowymi.

Dzięki zastosowaniu leczenia biologicznego możliwe jest osiągnięcie kluczowego celu terapeutycznego jakim jest całkowita lub niemal całkowita eliminacja łuszczycowych zmian skórnych. Przekłada się to bezpośrednio na poprawę jakości życia chorego oraz ogranicza ryzyko rozwoju lub progresji chorób współistniejących, których podłożem jest przewlekły stan zapalny. Tak jak w przypadku wielu innych chorób wczesne wdrożenie terapii

związane jest z uniknięciem postępu objawów choroby i jej powikłań, ograniczeniem ryzyka wystąpienia chorób współistniejących, zwiększeniem szansy na uzyskanie wysokiej odpowiedzi na leczenie oraz zniwelowaniem wpływu choroby na jakość życia.

Ujednolicenie dla wszystkich leków finansowanych w ramach Programu lekowego B.47 kryteriów kwalifikacji pod względem nasilenia choroby oraz czasu trwania terapii jest nie mniej istotne. Zmiany te są postulowane zarówno przez organizacje pacjentów oraz ekspertów. Zrozumiałe jest, że programy lekowe konstruowane są w sposób pozwalający zapewnić odpowiednią kontrolę wydatków płatnika publicznego, jednak formułowanie zapisów programu na podstawie wyłącznie aspektów administracyjnych, bez pełnego uwzględnienia aspektów klinicznych paradoksalnie może prowadzić do zwiększenia wydatków w systemie.

Kompleksowe zmiany w programie lekowym pozwolą na zabezpieczenie potrzeb klinicznych pacjentów w Polsce zgodnie z międzynarodowymi standardami, pozwalając w optymalny sposób wykorzystać potencjał leków biologicznych.

### **3.6. Koszt przesunięcia leków biologicznych do drugiej linii terapii ogólnej**

Przyjmując, iż obecnie w Polsce chorych z PASI  $\geq 10$  przyjmujących terapię konwencjonalną lub terapię w ramach programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej jest ok. 21 000, oraz prognozowaną liczbę chorych leczonych w programie lekowym leczenia łuszczycy plackowatej (B.47) w 2023 r. na ok. 2 700 - 2 900, można wnioskować, iż liczba pacjentów leczonych terapią konwencjonalną wynosi ok. 17 700 – 17 900.

Liczbę pacjentów leczonych terapią konwencjonalną można podzielić na dwie grupy chorych:

- przyjmujących pierwszą linię leczenia konwencjonalnego,
- przyjmujących drugą lub kolejną linię leczenia konwencjonalnego,

przy czym leczenie konwencjonalne (systemowe) obejmuje metotreksat p.o., metotreksat i.v., acytretynę, cyklosporynę lub PUVA.

Możliwości wykazania konkretnego odsetka chorych leczonych danym lekiem terapii konwencjonalnej jest ograniczone, gdyż na jego dobór składa się wiele czynników zależnych od pacjenta jak również od doświadczenia i preferencji lekarza co do wyboru terapii.

Przy wyborze terapii uwzględniany jest między innymi: wiek, płeć pacjenta, jego etap w życiu społecznym rodzinnym (np. plany prokreacyjne), choroby towarzyszące, wyniki badań dodatkowych, koszt terapii.

Wydaje się, że najczęściej wybieranym lekiem konwencjonalnym jest metotreksat z uwagi na jego efektywność, tolerancję, pozytywny efekt na choroby towarzyszące np. łuszczycowe zapalenie stawów, możliwość długotrwałej terapii przy jej dobrej tolerancji jak również koszty leczenia. Szacuje się że dla około 70 – 80% pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatej jest to pierwsza linia leczenia.

Najrzadziej stosowaną terapią jest PUVA z uwagi na czasochłonność metody, małą liczbę miejsc wykonujących zabiegi światłolecznictwa oraz bardzo często złą tolerancję doustnych środków światłouczulających.

Udział wyżej wymienionych substancji leczniczych w liniach leczenia ustalono bazując na opinii środowiska ekspertów. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**  
**Procentowy udział poszczególnych terapii konwencjonalnych**

Substancja czynna	Udział procentowy	
	I linia leczenia konwencjonalnego	II i kolejne linie leczenia konwencjonalnego
Metotreksat p.o.	70%	30%
Metotreksat i.v.	0%	10%
Acytretyna	14%	25%
Cyklosporyna	14%	25%
Psoralen	2%	10%

Ok. 40% chorych wykaże odpowiedź na I linię leczenia konwencjonalnego, a u ok. 60% konieczne jest zastosowanie kolejnej linii. Stosując założenie upraszczające można przyjąć, iż podział populacji stosującej leczenie konwencjonalne względem przyjmowanej linii leczenia – I linia vs II i

kolejne linii - można wynosi właśnie 40% do 60%.

Na podstawie przyjętych rozkładów procentowych w liniach leczenia wyznaczono liczbę pacjentów leczonych terapią konwencjonalną poszczególnymi substancjami czynnymi.

**Tabela 4.**  
**Rozkład liczby chorych leczonych poszczególnymi terapiami konwencjonalnymi**

Substancja czynna	Liczba leczonych	
	I linia leczenia konwencjonalnego	II i kolejne linie leczenia konwencjonalnego
Metotreksat p.o.	4 962	3 190
Metotreksat i.v.	0	1 063
Acytretyna	992	2 658
Cyklosporyna	992	2 658
Psoralen	142	1 063
<b>Suma</b>	<b>7 089</b>	<b>10 633</b>

W 2021 r. zaobserwowano wzrastającą dynamikę liczby chorych kwalifikowanych do programu B.47 (650 chorych rozpoczęło leczenie w programie B.47 w okresie od 1.01.2021 do 1.01.2022). Jako scenariusz prawdopodobny można uznać co najmniej utrzymanie się tej dynamiki w najbliższych latach. Przyjęto zatem, iż w roku 2023 ok. 650 pacjentów rozpocznie leczenie w programie B.47.

Są to chorzy, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych, lub chorzy, u których występują przeciwwskazania do tych terapii. Jest to zgodne z obecnie obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do programu B.47. Kwalifikacja do programu dotyczy zatem chorych przyjmujących drugą lub kolejną



linię leczenia konwencjonalnego, u których stwierdzono niepowodzenie terapii.

Chorzy przyjmujący pierwszą linię leczenia konwencjonalnego, u których stwierdzono niepowodzenie terapii, nie mogą obecnie zastosować terapii w programie lekowym. Proponowana zmiana zapisu w kryteriach kwalifikacji do programu, umożliwiającą rozpoczęcie terapii w programie chorym po niepowodzeniu jednej klasycznej metody ogólnej najprawdopodobniej zwiększyłaby liczbę chorych kwalifikujących się do programu lekowego.

W tym celu oszacowano liczbę chorych kwalifikujących się rocznie do leczenia po ewentualnej zmianie zapisu w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego. Wartość tę otrzymano obliczając udział

pacjentów kwalifikujących się rocznie do programu w scenariuszu istniejącym w liczbie pacjentów leczonych II linią a następnie mnożąc otrzymany wynik przez liczbę pacjentów leczonych I linią. Otrzymany wynik zsumowano z liczbą pacjentów aktualnie kwalifikujących się do programu, przyjmując jednakowoż, iż 50% chorych leczonych I linią terapii konwencjonalnej trafi do programu lekowego (pozostałe 50% przyjmie, tak jak dotychczas, kolejną linię terapii konwencjonalnej). Tym samym otrzymano wartość ok. 870, która reprezentuje prognozę liczby chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego w przypadku zmiany zapisu w kryteriach kwalifikacji do programu. Wyniki w rozbięciu na poszczególne substancje lecznicze zaprezentowano poniżej.

**Tabela 5.**

**Prognoza liczby nowo włączanych chorych do programu B.47 w 2023 r.**

Substancja czynna	Prognoza nowo włączanych chorych do B.47 w 2023 r.		
	chorzy obecnie leczeni	rocznie nowe terapie (scenariusz istniejący)	rocznie nowe terapie (scenariusz nowy)
Guselkumab	309	71	95
Certolizumab pegol	53	12	16
Tyldrakizumab	211	49	65
Ryzankizumab	274	64	85
Adalimumab	635	147	196
Etanercept	74	17	23
Infliksymab	143	33	44
Ustekinumab	308	71	95
Iksekizumab	376	87	116
Sekukinumab	424	98	131
<b>Suma</b>	<b>2 807</b>	<b>650</b>	<b>867</b>

Wzrost liczby chorych leczonych w programie lekowym zmniejszy liczbę chorych przyjmujących II lub kolejne linii terapii konwencjonalnej, przy utrzymaniu struktury udziałów poszczególnych terapii konwencjonalnych stosowanych na tym etapie leczenia.

Rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi na wcześniejszym etapie procesu terapeutycznego oprócz niewątpliwych korzyści klinicznych będzie wiązało się z określonym wpływem na wydatki płatnika publicznego. W tym celu wykonano analizę kosztów związanych z ewentualną zmianą

zapisu w kryteriach kwalifikacji do programu, uwzględniono w niej aktualną strukturę leczonych zarówno biologicznie (program lekowy) jak i konwencjonalnie oraz związane z leczeniem koszty:

- monitorowanie leczenia;
- hospitalizacja;

- podanie leku;
- kwalifikacja do leczenia.

Koszty świadczeń wymienionych wyżej wraz z częstością ich wykorzystania w skali roku na jednego pacjenta prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 6.**  
**Częstość i koszt świadczeń w skali roku**

Świadczenie	Liczba wykonywanych świadczeń w roku na jednego pacjenta	Koszt jednostkowy	Koszt roczny
Koszt monitorowania w PL B.47	1,00	778,75	779,00
Koszt monitorowania w AOS	2,00	67,00	134,00
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia	1,00	1785,00	1 785,00
Koszt podania leku w PL (leczenie w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja jednodniowa)	n/d	108,16; 486,72	1 004,00
Koszt PUVA w AOS (nie obejmuje psolarenu)	47,67	9,00	143,00
Koszt kwalifikacji do leczenia w PL.B.47	1,00	338,00	338,00

W analizie przedstawiono dawkowanie substancji na podstawie charakterystyk produktów leczniczych<sup>9-18</sup> w podziale na dawkowanie roczne z uwzględnieniem fazy indukcji oraz dawkowanie roczne w fazie podtrzymania. Koszt jednostkowy

terapii oszacowano na podstawie Sprawozdania NFZ za rok 2021 określającego roczne zużycie leków oraz komunikatów DGL z kwotami za refundacji w rok 2021. Prezentuje je poniższa tabela.

**Tabela 7.**  
**Koszt roczny terapii biologicznych**

Substancja czynna	Prognoza 2023 r.				
	dawkowanie roczne z uwzględnieniem fazy indukcji (mg)	dawkowanie roczne podtrzymujące (mg)	koszt jednostkowy (za mg) (PLN)	koszt roczny z uwzględnieniem fazy indukcji (PLN)	koszt roczny w fazie podtrzymania (PLN)
Guselkumab	700,00	700,00	39,72	27 806,95	27 806,95
Certolizumab pegol	6 910,34	6 455,17	4,69	32 377,38	30 244,74
Tyldrakizumab	851,23	567,49	70,44	59 960,75	39 973,83
Ryzankizumab	750,00	600,00	57,39	43 043,08	34 434,46
Adalimumab	1 120,00	1 040,00	4,63	5 187,99	4 817,42
Etanercept	1 600,00	1 300,00	4,76	7 622,45	6 193,24
Infliksymab	3 543,08	3 100,19	2,92	10 358,01	9 063,26
Ustekinumab	292,48	233,99	134,34	39 290,54	31 432,43
Iksekizumab	1 360,00	1 040,00	29,60	40 252,09	30 781,01
Sekukinumab	4 800,00	3 900,00	10,34	49 655,93	40 345,44
Metotreksat p.o.	913,13	913,13	0,03	31,21	31,21

Substancja czynna	Prognoza 2023 r.				
	dawkowanie roczne z uwzględnieniem fazy indukcji (mg)	dawkowanie roczne podtrzymujące (mg)	koszt jednostkowy (za mg) (PLN)	koszt roczny z uwzględnieniem fazy indukcji (PLN)	koszt roczny w fazie podtrzymania (PLN)
Metotreksat i.v.	840,00	840,00	2,54	2 135,84	2 135,84
Acytretyna	12 783,75	12 783,75	0,16	2 038,58	2 038,58
Cyklosporyna 12 mc	91 312,50	91 312,50	0,05	4 903,30	4 903,30
Cyklosporyna 6 mc	91 312,50	91 312,50	0,05	2 451,65	2 451,65
Psoralen	1 906,67	1 906,67	0,02	15,67	15,67

Mając na uwadze wszystkie przedstawione wyżej dane, obliczono koszt całkowity wynikający z wprowadzenia zmiany liczby terapii konwencjonalnych potrzebnych do zakwalifikowania do programu lekowego B.47. Wyniki przedstawiono w podziale na dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia aktualną

sytuację, w której chorzy aby zakwalifikować się do programu muszą przejść przez co najmniej dwie linie leczenia konwencjonalnego. Scenariusz nowy zakłada zmianę w zasadach kwalifikacji do programu lekowego i ograniczenie do możliwości stosowania tylko jednej linii terapii konwencjonalnej przed kwalifikacją do programu.

**Tabela 8.**  
**Wynik inkrementalny związany z projektową zmianą**

Kategoria	Koszt całkowity – scenariusz istniejący (PLN)	Koszt całkowity – Scenariusz nowy (PLN)	Wynik inkrementalny (PLN)
Guselkumab	10 572 993,41	11 342 751,69	769 758,28
Certolizumab pegol	1 993 121,42	2 092 773,71	99 652,29
Tyldrakizumab	11 337 741,44	12 073 397,60	735 656,15
Ryzankizumab	12 183 332,64	13 242 297,98	1 058 965,34
Adalimumab	3 821 600,31	4 013 588,83	191 988,53
Etanercept	588 714,39	621 578,01	32 863,61
Inflixymab	1 639 236,69	1 725 574,98	86 338,29
Ustekinumab	12 483 735,06	13 568 811,14	1 085 076,07
Iksekizumab	15 091 808,67	16 450 046,34	1 358 237,66
Sekukinumab	21 984 718,89	23 872 735,16	1 888 016,27
Metotreksat p.o.	251 866,78	249 838,09	-2 028,69
Metotreksat i.v.	2 248 178,21	2 183 391,06	-64 787,15
Acytretyna	7 367 262,99	7 256 839,80	-110 423,19
Cyklosporyna 12 mc	3 544 021,33	3 490 902,27	-53 119,07
Cyklosporyna 6 mc	7 088 042,67	6 981 804,53	-106 238,14
Psoralen	18 697,32	18 357,73	-339,59
Koszt monitorowania w PL B.47	506 187,50	674 916,67	168 729,17
Koszt monitorowania w AOS	2 505 764,07	2 501 943,94	-2 023,61
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia	412 853,70	406 665,70	-6 188,00
Koszt podania leku w PL (leczenie w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja jednodniowa)	652 382,48	869 843,31	217 460,83
Koszt PUVA w AOS (nie obejmuje psoralenu)	170 602,77	167 504,22	-3 098,55

Kategoria	Koszt całkowity – scenariusz istniejący (PLN)	Koszt całkowity – Scenariusz nowy (PLN)	Wynik inkrementalny (PLN)
Koszt kwalifikacji do leczenia w PL.B.47	219 700,00	292 933,33	73 233,33
Suma			<b>7 415 933,32</b>

Proponowana zmiana wiąże się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok. 7,4 mln PLN, koszt ten spowodowany jest wzrostem liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego. Równocześnie zauważalny jest spadek kosztów terapii konwencjonalnej, najwyższe spadki odnotowano wśród substancji leczniczych, które wykazują najwyższe roczne koszty leczenia spośród grupy leczenia konwencjonalnego (acytretyna, cyklosporyna, metotreksat i.v.).

### 3.7. Harmonogram wprowadzania zmian

Zmiany w programie lekowym w zakresie poszerzenia dostępu do terapii w pierwszej kolejności powinny obejmować ujednolicenie zapisów w zakresie nasilenia choroby i czasu trwania leczenia.

Zmiany te aktualnie wprowadzone zostały wybiórczo i nie pozwalają na zoptymalizowaną terapię wszystkimi dostępnymi w programie lekami. Umożliwienie leczenia umiarkowanej postaci choroby dla leków już stosowanych w programie oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu terapii powinno zostać wprowadzone do końca 2022 roku, tak aby zapewnić czas na walidację jak w praktyce wpłynęły one na wydatki płatnika publicznego.

Dzięki temu w 2023 roku będzie możliwe wprowadzenie zmiany, dla której oszacowania kosztowe przygotowano w niniejszym opracowaniu, tj. zniesienie konieczności stosowania przed rozpoczęciem terapii w ramach programu lekowego co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych.

### 3.8. Poszerzenie dostępu do leczenia poprzez włączenie do programu B.47 nowych leków

Wydawać by się mogło, że szeroki zakres możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zabezpiecza wszystkie potrzeby chorych na łuszczycę plackowatą. Jednakże mimo dostępności licznych terapii u wielu chorych nadal nie jest możliwe osiągnięcie najważniejszego celu terapeutycznego w postaci całkowitej eliminacji łuszczycowych zmian skórnych. Należy przy tym podkreślić, że chorzy uzyskujący prawie całkowitą lub całkowitą eliminację zmian łuszczycowych (PASI90/100) mają znacznie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się ich jakości życia [Puig 2017, Pickard 2017, Viswanathan 2015]. W badaniach wykazano, że 45% chorych osiągających wynik PASI w zakresie 75-89 posiada normalną jakość życia, którą odzwierciedla wynik DLQI na poziomie 0-1. Gdy chorzy osiągną PASI w przedziale 90-100 niezaburzona jakość życia cechuje aż 73% badanych [Puig 2017]. Całkowita eliminacja zmian łuszczycowych ma zatem kluczowe znaczenie dla przywrócenia chorym normalnej jakości życia. Przy obecnych zapisach Programu B.47 dla wielu chorych osiągnięcie DLQI w zakresie 0-1 nie jest jednak możliwe.

Stanowi to realną, niezaspokojoną potrzebę chorych na łuszczycę polegającą na braku dostępu do leczenia mogącego zapewnić szybką, wysoką i trwałą odpowiedź na leczenie, jednocześnie korzystnie wpływając na poprawę jakości życia związanej z chorobą oraz wpływając korzystnie na wydajność systemu ochrony zdrowia.

Dodatkowo warto wskazać, że z czasem u części chorych dochodzi do utraty odpowiedzi na przyjmowane leki. Istotnym problemem jest w tym kontekście również nieuzasadnione klinicznie przerywanie skutecznej, prowadzonej w ramach Programu lekowego, terapii z zastosowaniem inhibitorów interleukin po 96 tygodniach. Wznowienie leczenia po ponownym spełnieniu przez chorego kryteriów kwalifikacji (wystąpienie nawrotu choroby) często nie prowadzi do uzyskania tak wysokiej odpowiedzi na leczenie jaką odnotowywano po 96 tygodniach leczenia. Sytuacje te doprowadzają do dalszego zawężenia możliwych do zastosowania opcji leczenia w Programie lekowym, dlatego tak ważne jest, aby systematycznie poszerzać zakres dostępnych i realnie możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych, szczególnie o substancje charakteryzujące się innowacyjnymi mechanizmami działania i wysokimi wskaźnikami korzyści w stosunku do ryzyka. Terapiami aktualnie zarejestrowanymi w leczeniu łuszczycy, ale nie objętymi finansowaniem ze środków publicznych w Polsce są m.in. brodalumab i bimekizumab. Zapewnienie dostępu do tych terapii chorym jest uzasadnione klinicznie ze względu na udowodnioną skuteczność tych leków i korzystny profil bezpieczeństwa.

## 4. Podsumowanie

Łuszczycyca plackowata stanowi chorobę o podłożu zapalnym, która dotyka znaczącej części populacji polskiej. Jej skuteczne leczenie jest istotne z punktu widzenia samych chorych, jak i systemu ochrony zdrowia, gdyż determinuje ono prawidłowe funkcjonowanie tych chorych w przestrzeni społecznej i zawodowej.

Dane przedstawione w niniejszym opracowaniu wskazują, że Program lekowy B.47, podobnie jak i inne Programy lekowe dotyczące leczenia chorób autoimmunologicznych w ostatnich latach uległy korzystnym zmianom. W przypadku aktualnie obowiązującego Programu dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej wydaje się, że do osiągnięcia oczekiwanych, przedstawionych powyżej korzyści niezbędne jest wprowadzenie już tylko kilku zmian. Niezbędne jest dostosowanie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego do zapisów wytycznych klinicznych i wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków stosowanych w ramach Programu lekowego (zmiana zapisów dotyczących wcześniejszego leczenia systemowego innego niż biologiczne, poszerzenie możliwości leczenia chorych z umiarkowanym nasileniem choroby o pozostałe inhibitory interleukin oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu leczenia), jak również objęcie finansowaniem nowych, skutecznych leków.

Rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi na wcześniejszym etapie procesu terapeutycznego oprócz niewątpliwych korzyści klinicznych będzie wiązało się z określonym wpływem na wydatki płatnika publicznego. Wraz jednak z systematycznie malejącym w czasie średnim rocznym kosztem ponoszonym na jednego chorego przyjmującego terapię biologiczną wydatki te powinny zostać zneutralizowane.

Całokształt omówionych w opracowaniu działań jest niezbędny do tego, aby chorzy na łuszczycę plackowatą byli w Polsce leczeni w sposób optymalny, zgodny z aktualną wiedzą medyczną. Wprowadzenie omówionych zmian umożliwi osiągnięcie możliwie najkorzystniejszych efektów leczenia większej grupie chorych, co jak jednoznacznie udowodniono, przekłada się wprost na poprawę jakości życia chorych w stopniu umożliwiającym stwierdzenie braku wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie oraz uzyskanie korzyści społecznych i ekonomicznych.

## 5. Bibliografia

1. Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B. i in., Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K., *Br J Dermatol.* 2010, 163(3): 586-92
2. Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i in., French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2019, 33: 464–483
3. Barszczewska 2020, <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/12.%20Leczenie%20%C5%82uszczy%20w%20programie%20B.47%20%E2%80%93%20analiza%20zmian%20wysoko%20%9Bci%20limitu%20finansowania%20refundowanych%20substancji%20czynnych.pdf>
4. Bhosle M.J., i in., Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes*, 2006. 4: p. 3
5. Bhosole M. J., Kulkarni A., Feldman S. R. i in., Quality of life in patients with psoriasis, *Health and Quality of Life Outcomes* 2006, 4:35
6. Boehncke W.H., Schön M.P., Psoriasis, *Lancet* 2015, 386 (9997): 983-94
7. Borzęcka A., Koncewicz A., Raszewska-Famielec M. i in., Epidemiologia łuszczycy w Polsce w latach 2008-2015, *Przegląd Dermatologiczny* 2018; 105:693-700
8. Burgos-Pol, R., et al., The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Dermosifiliogr*, 2016. 107(7): p. 577-90.
9. Brzezińska O., Łuczak, A., Małecki, D., i in., Ocena dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego wśród pacjentów z łuszczycą. *Alergia Astma Immunologia-przegląd kliniczny* 2018, 23(1), 46-53.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx\\_130444\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humria®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, [https://ec.europa.eu/health/docu-](https://ec.europa.eu/health/documents/community-)

- [regi-ster/2015/20151210133721/anx\\_133721\\_pl.pdf?msclid=b8646ef7cf8c11ecb5dc4881df1fd97b](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu 22.06.2022 r.)
  17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
  18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
  19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 22.06.2022 r.)
  20. Claudepierre P., Lahfa M., Levy P. i in., The impact of psoriasis on professional life: PsoPRO, a French national survey, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018, 32(10): 1702-1709
  21. Dane publikowane na stronie NFZ - Komunikaty DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
  22. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354> (data dostępu: 22.06.2022 r.)
  23. Feldman, S.R., M. Malakouti, and J.Y. Koo, Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. *Dermatology online journal*, 2014. 20(8)
  24. Gottlieb A. B., Leonardi C., Kerdel F., i in., Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis, *British Journal of Dermatology* 2011, (165): 652-660
  25. Haidari W., Pona A., Feldman S.R., Management of Residual Psoriasis in Patients on Biologic Treatment, *J Drugs Dermatol.* 2020, 19(2): 188-194
  26. Hong, J., B. Koo, and J. Koo, The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease, *Dermatologic therapy*, 2008. 21(1): p. 54-59
  27. Jankowiak B., Kowalewska B., Krajewska-Kułał E. i in., Stigmatization and Quality of Life in Patients with Psoriasis, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020; 10:285–296
  28. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., i in., Risk factors for the development of psoriasis, *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20(18), 4347.
  29. Kim W.B., Jerome D., Yeung J., Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-285.
  30. Lin, P.T., S.H. Wang, and C.C. Chi, Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 16068.

31. Mapy potrzeb zdrowotnych 2019, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych, BASiW - 52\_epidemiologia\_MPZ2020 (mz.gov.pl) (data dostępu: 22.06.2022)
32. Martínez-García E., Arias-Santiago S., Valenzuela-Salas I., i in., Quality of life in persons living with psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014, 71(2), 302-307.
33. Martínez-Ortega, J.M., et al., Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study. *J Psychosom Res*, 2019. 124: p. 109780
34. Medycyna praktyczna, łuszczyca – przyczyny, objawy, leczenie, <https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74363,łuszczyca> (data dostępu: 22.06.2022 r.)
35. Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R. i in., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis,. *J Am Acad Der matol* 2008; (58): 826-850
36. Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol* 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72
37. Naneman-Hirsh A., Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych chorych na łuszcycę, Rozprawa doktorska, Poznań 2011
38. Nast. A., Smith C., Spuls P. I., i in., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2022
39. No, D.J., et al., Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*, 2018. 29(5): p. 460-466.
40. Nojszewska E., Ocena całkowitych społeczno-ekonomicznych "kosztów występowania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów z perspektywy gospodarki państwa." Raport Instytutu Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju Innowo 2019.
41. Obarska I., Nierówności w dostępie do leczenia biologicznego w chorobach autoimmunizacyjnych w Europie. Refundacja apteczna szansą na poprawę efektywności leczenia w Polsce, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa 2022
42. Obwieszczenia MZ <http://dziennikmz.mz.gov.pl/keywordbrowse/4>
43. Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 2017, 71.
44. Pickard A.S., Gooderham M., Hartz S., i in., EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis, *J Med Econ.* 2017 Jan;20(1):19-27
45. POZ 2022: Termedia, Personalizacja leczenia w chorobach autoimmunologicznych, <https://www.termedia.pl/mz/Personalizacja-leczenia-w-chorobach-autoimmunologicznych-,45642.html> (data dostępu: 02.06.2022 r.)
46. Puig L., Thom H., Mollon P, i in., Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017 Feb;31(2):213-220



47. PZ 2021: Polityka Zdrowotna, Konieczny równy dostęp do terapii w chorobach autoimmunizacyjnych, 2021, <https://www.politykazdrowotna.com/79199,konieczny-rowny-dostep-do-terapii-w-chorobach-autoimmunizacyjnych> (data dostępu: 02.06.2022 r.)
48. Raciborski F., Samoliński B., Raport Fundacji na rzecz Zdrowego Starzenia się pt. Konstruktywni. Zdrowi – Aktywni – Konstruktywni. Warszawa, 2015
49. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., i in., Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2020, 107(2).
50. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., i in., Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2020, 107(2)
51. Rendon A., Schäkel K., Psoriasis pathogenesis and treatment, *International journal of molecular sciences* 2019, 20(6), 1475.
52. Roczne Sprawozdania NFZ publikowane na stronie <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenie-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>
53. Rosic, Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 2012. 2: p. 67-76
54. Samselska D., Kurowska A., Łuszczyca. Optymalizacja leczenia, Raport, Fundacja Amicus 2021
55. Smith C. H., Yiu Z. Z. N., Bale T., i in., British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology* 2020, 183(4), 628-637.
56. Tinggaard A. B., Hjuler K. F., Andersen I. T., i in., Prevalence and severity of coronary artery disease linked to prognosis in psoriasis and psoriatic arthritis patients: a multi-centre cohort study, *Journal of Internal Medicine* 2021, 290(3), 693-703.
57. Viswanathan H.N., Chau D., Milmont C.E., i in., Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis, *J Dermatolog Treat.* 2015 Jun;26(3):235-9
58. Warren, R.B., Kleyon C.E., Gulliver W.P., Cumulative life course impairment in psoriasis: patient perception of disease-related impairment throughout the life course, *Br J Dermatol.* 2011, 164 Suppl 1: 1-14
59. Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX, 2: 123–127
60. Wojciechowska M., McFarlane O., Żaroń A., Złożona problematyka łuszczycy wyzwaniem dla polityki społecznej i zdrowotnej. Rola zdrowia publicznego. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2020, 26(1), 24-28.
61. Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał w latach 2016 r. – 2021 r.