



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako
świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:

- *uściślenia definicji remisji,*
- *ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego,*
- *ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.*

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. Opiniowany program obejmuje stosowanie leków skutecznych w kontroli objawów łuszczycy, których podawanie wymaga jednak ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych. Z tego względu program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia.

Inne agencje HTA rekomendują finansowanie leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem ocenianych interwencji, z ograniczeniem finansowania do wąskiej populacji chorych z ciężką łuszczycą, spełniającej restrykcyjne kryteria włączenia. Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w innych punktach, wskazanych w uchwale.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9735-399/BRB/11) i raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-430-13.¹

Program zdrowotny leczenia łuszczycy plackowatej, z zastosowaniem tych samych substancji czynnych, był przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej w dniu 9. listopada 2009 r. Rada uznała wówczas za zasadne zakwalifikowanie wspomnianego programu jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących go, kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne, zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania oraz objęcia leczonych chorych rejestracją kliniczną.² Zaopiniowanego wówczas programu zdrowotnego nie wdrożono, zakwalifikowano jednak biologiczne leczenie łuszczycy do świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (patrz: Obecna standardowa terapia).¹



W ramach oceny świadczenia w Agencji informacje zebrane w ramach procesu analitycznego w 2009 r. uzupełniono o wyniki doniesień naukowych, opublikowanych po 1. maja 2009 r. Przeprowadzono również analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.¹

Problem zdrowotny

Zgodnie z przedstawionym projektem, program adresowany jest do dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (ICD-10: L40 - łuszczycyca, L 40.0 - łuszczycyca pospolita, L 40.1 - łuszczycyca krostkowa uogólniona, L40.4 - łuszczycyca grudkowa, L40.8 - inna łuszczycyca, L40.9 - nieokreślona łuszczycyca), którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, PUVA), ze wskaźnikiem PASI (*The Psoriasis Area and Severity Index*) większym niż 10, DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) większym niż 10 i BSA (*Body Surface Area*) większym niż 10.

Łuszczycyca jest przewlekłym, nawrotowym schorzeniem skóry, którego istotą jest zwiększona proliferacja naskórka, prowadząca do powstania złuszczających się wykwitów grudkowych, które następnie ustępują bez pozostawienia śladu. Klinicznie, schorzenie manifestuje się czerwono-brunatnymi, złuszczającymi się zmianami, początkowo drobnymi, ale z czasem zlewającymi się w blaszki, szerzącymi się obwodowo. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, uogólniać się na tułów, pokrywać znaczne obszary skóry oraz utrzymywać się wiele lat. W patomechanizmie choroby podnosi się rolę procesów immunologicznych i autoimmunologicznych, przebiegających z aktywacją limfocytów T i udziałem wielu prozapalnych cytokin. Ponadto, w patogenezie łuszczycy pewną rolę może też odgrywać układ nerwowy.⁴

Rozpowszechnienie łuszczycy w populacji ogólnej szacowane jest na 2%, a współczynnik zapadalności wynosi 100,5/100 tys. ludności. W populacji chorych na łuszczycę, pacjenci z łuszczycą umiarkowaną lub ciężką, kwalifikujący się do leczenia biologicznego stanowią, według oszacowań *National Institute for Health and Clinical Excellence*, 1,1%. Na tej podstawie Agencja szacuje liczbę osób w Polsce z łuszczycą umiarkowaną i ciężką, kwalifikujących się do leczenia biologicznego, na ok. 6 800 pacjentów, a coroczną liczbę nowych przypadków – na ponad 300 osób.^{1,5-7}

Obecna standardowa terapia

Celem leczenia łuszczycy jest usunięcie łusek, a następnie zahamowanie proliferacji naskórka. Algorytm leczenia jest następujący:

- I linia: leki o działaniu miejscowym +/- naświetlanie PUVA,
- II linia: systemowe kortykosteroidy (imunosupresyjne: metotreksat, acytretyna, cyklosporyna) +/- naświetlanie PUVA,
- III linia: leki biologiczne: inhibitory TNF, inhibitory interleukin, blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.^{1,4}

Oceniany program adresowany jest do pacjentów, u których standardowe metody leczenia ogólnego nie dają oczekiwanych efektów lub nie są tolerowane. Terapie biologiczne są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych – z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie umiarkowanej oraz ciężkiej łuszczycy plackowatej z zastosowaniem substancji czynnych: etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®)” jest świadczeniem gwarantowanym z zakresu leczenia szpitalnego. Wspomniane świadczenie zostało wprowadzone do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w 2010 r. W Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 32/2010/DSOZ z dnia 1 lipca 2010 r., zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, do katalogu jednorodnych grup wprowadzono grupę J40 o nazwie „ciężka łuszczycyca”. W przypadku pierwszorazowego udzielenia świadczenia „ciężka łuszczycyca” z katalogu grup, należało udokumentować wskazania do rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem leków biologicznych, dokonać kwalifikacji pacjenta w oparciu o ocenę stopnia zaawansowania łuszczycy (PASI>10; BSA>10, DLQI>10) oraz załączyć do historii choroby dokumentację związaną z oceną stanu klinicznego pacjenta. Obecnie obowiązuje Zarządzenie Prezesa NFZ nr 33/2011/DSOZ z dnia 6 lipca 2011 r., zgodnie z którym świadczenia w ciężkiej łuszczycy zostały umieszczone w dwóch obszarach: w katalogu świadczeń odrębnych znajduje się hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej

łuszczycy, natomiast w katalogu do sumowania znajduje się lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia.¹

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ Agencja wnioskuje o ograniczonej dostępności leczenia biologicznego dla członków populacji docelowej - tylko bardzo niewielki odsetek pacjentów kwalifikujących się do zastosowania leczenia biologicznego (1,24%) skorzystało z omawianych terapii w latach 2010 i 2011.¹

Opis świadczenia

Oceniane świadczenie obejmuje stosowanie tzw. terapii biologicznych, w tym trzech leków z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa) – adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu – oraz jednego leku z grupy inhibitorów interleukin (ustekinumabu).^{1,3}

Adalimumab (Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z TNF i neutralizującym biologiczną czynność TNF, poprzez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki, moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej, odpowiadających za migrację leukocytów. Lek podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych.⁸ Dawkowanie w programie: dawka początkowa 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień.³

Etanercept (Enbrel) jest białkiem receptorowym p75 Fc, wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, które biologicznie jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych.⁹ W ocenianym programie przewidziano dawkowanie 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu; alternatywnie: 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie 25 mg dwa razy lub 50 mg raz w tygodniu.³

Infliksymab (Remicade) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego TNF-alfa ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa. Podawany jest we wlewie dożylnym.¹⁰ Dawkowanie w programie: 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylnej trwającej ponad 2 godziny, następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania dodatkowe infuzje w dawkach 5 mg/kg mc, a potem co 8 tygodni.³

Ustekinumab (Stelara) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje ich aktywność, zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego, co zapobiega ich aktywacji i wydzielaniu cytokin zapalnych. Ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności, zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Lek podawany jest w podskórnie.¹¹ Dawkowanie w programie: dawka początkowa - 45 mg, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni; u pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa - 90 mg, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.³

Wskazania do stosowania wyżej wymienionych leków w opiniowanym programie są zgodne z ich zarejestrowanymi wskazaniami.¹

Stosowanie wyżej wymienionych produktów leczniczych przewidywał również program zdrowotny pozytywnie zaopiniowany przez Radę Konsultacyjną w 2009 roku; obecnie leczenie wymienionymi lekami jest finansowane ze środków publicznych. Kwalifikacja ocenianego świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, zasadniczo jest propozycją wprowadzenia zmiany sposobu finansowania biologicznych terapii łuszczycy plackowatej – leczenie biologiczne łuszczycy miałyby być prowadzone w ramach programu zdrowotnego. W stosunku do poprzednio ocenianej wersji programu uszczegółowiono kryteria kwalifikacji, dookreślono czas, po którym następuje ocena odpowiedzi na leczenie, zaostrożono kryteria odpowiedzi na leczenie, wprowadzono modyfikacje

w schematach dawkowania, dodano dodatkowe kody ICD-10. Rozszerzono także zakresy badań kontrolnych oraz działań niepożądanych, których wystąpienie skutkuje wykluczeniem z programu.¹

Efektywność kliniczna

W 2009 roku przedstawiono dowody naukowe efektywności klinicznej ocenianych terapii, w postaci prawidłowo zaprojektowanych badań z randomizacją, trwających 10-16 tyg., porównujących wnioskowane preparaty z placebo w zakresie kontroli łuszczycy wyrażonej wskaźnikiem PASI. Nie istniały wówczas opublikowane wyniki badań, porównujących poszczególne terapie biologiczne między sobą. Każda z ocenianych terapii biologicznych okazała się istotnie skuteczniejsza od placebo, we wszystkich analizowanych punktach końcowych oraz wykazywała dużą efektywność kliniczną (NNT 2-5). Jakość życia pacjentów, oceniana kwestionariuszem DLQI, była istotnie wyższa w grupach leczonych ocenianymi lekami, niż w grupach kontrolnych (placebo). Z opublikowanego przeglądu systematycznego wynikało, że inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept i infliksimab – w cytowanym badaniu nie uwzględniano ustekinumabu) są najbardziej efektywną grupą leczniczą stosowaną w terapii ogólnej łuszczycy.²

W wyniku przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach niniejszej oceny odnaleziono 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania leczenia biologicznego (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab) w terapii ciężkiej lub umiarkowanej łuszczycy plackowatej. Wyniki badań z randomizacją (*Griffith 2010, Asahina 2010, van de Kerhof 2008*) wskazują, że:

- etanercept w dawce 50 mg 1x1 tyg. oraz adalimumab w dawce 80 mg w 0 tyg., od 2 tyg. 40 mg 1x2 tyg., wykazują statystycznie istotną przewagę nad placebo w zakresie wskaźników PASI 50, 75 i 90;
- ustekinumab w dawce 45 mg oraz 90 mg wykazuje statystycznie istotną przewagę nad etanerceptem w dawce 50 mg 2x tydzień w zakresie wskaźników PASI 75 i PASI 90;
- nie wykazano przewagi etanerceptu w dawce 50 mg 1x1 tyg. nad placebo w zakresie wskaźnika PASI 90.^{1,12-14}

Na podstawie wyników i wniosków z odnalezionych przeglądów systematycznych można stwierdzić, że najwyższą korzyść kliniczną względem placebo wykazano dla infliksymabu, oraz kolejno (zgodnie z malejącą korzyścią kliniczną), dla: ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu.¹

Z odnalezionych rekomendacji klinicznych (6 publikowanych po 2009 r. oraz 1 opublikowana w 2008 r.), nieuwzględnionych w poprzednim procesie analitycznym, wynika, że leczenie biologiczne łuszczycy plackowatej jest zalecane w ściśle określonej populacji docelowej, obejmującej pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie odpowiadają na leczenie, bądź mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub fotochemioterapii (PUVA). Zastosowanie wybranej substancji czynnej, jako terapii pierwszego wyboru w terapii biologicznej, zależy od indywidualnego stanu klinicznego pacjenta - nie zaleca się wskazywania terapii inicjującej.^{1,15-21}

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych, częstymi działaniami niepożądanymi w tej grupie leków we wszystkich wskazaniach są: infekcje, gorączka oraz reakcje alergiczne, głównie w miejscu podania. Wskazywano również na poważniejsze działania niepożądane, obejmujące zespoły demielinizacyjne, kardiotoxyczność i niewydolność wątroby.⁸⁻¹¹

Na podstawie danych z badań klinicznych, analizowanych w 2009 roku, stwierdzono, że leczenie etanerceptem i adalimumabem nie wywoływało działań niepożądanych istotnie częściej niż placebo, natomiast podawanie infliksymabu zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przeciętnie o 20% [RR=1,21 (95% CI: 1,10-1,33); NNH=8].²

W aktualnej ocenie, z uwzględnieniem badań opublikowanych po 2009 roku, Agencja stwierdza, że w badaniach typu RCT zastosowanie leczenia biologicznego, związane było ze statystycznie istotnym wzrostem ryzyka działań niepożądanych takich, jak bóle pleców (ustekinumab 45 i 90 mg), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ryzyko występowania działań niepożądanych w leczeniu etanerceptem

w dawce 50 mg 2x1 tyg. jest większe, niż w leczeniu ustekinumabem w dawce 45 i 90 mg) i działania niepożądane związane z wątrobą (adalimumab). Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że w krótkim okresie obserwacji zastosowanie terapii biologicznej wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych, m.in. infekcji oraz nowotworów (w porównaniu z brakiem leczenia – placebo).¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Ocenę opłacalności stosowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej oceniono w oparciu o, przeprowadzoną przez Agencję, analizę konsekwencji kosztów i przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Zgodnie z uzyskanymi oszacowaniami, całkowite koszty roczne zastosowania terapii biologicznej w ramach leczenia szpitalnego, przypadające na przeciętnego pacjenta, kształtują się na poziomie od 60 tys. do 85 tys. zł, w zależności od zastosowanego leku i schematu dawkowania - średnio 71 tys. zł. Całkowite koszty roczne zastosowania terapii biologicznej w ramach programu zdrowotnego, przypadające na przeciętnego pacjenta, kształtują się na poziomie od 61 tys. do 85,7 tys. zł, w zależności od zastosowanego leku i schematu dawkowania - średnio 73 tys. zł, z czego większość stanowią koszty leków.¹

Z przeprowadzonego przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych wynika, że współczynniki efektywności kosztów (ICER) lub użyteczności kosztów (ICUR) dla poszczególnych opcji terapeutycznych, stosowanych w ramach leczenia biologicznego zasadniczo nie przekraczają progów opłacalności, przyjętych w poszczególnych krajach. Ponadto, z przeglądu analiz ekonomicznych wynika, że infliksymab, ustekinumab i adalimumab są bardziej opłacalnymi opcjami terapeutycznymi niż etanercept. Większość analiz ekonomicznych wskazuje, że etanercept jest najmniej opłacalną opcją terapeutyczną spośród wszystkich terapii biologicznych, stosowanych w leczeniu umiarkowanej oraz ciężkiej łuszczycy plackowatej. Wyniki analiz wskazują, że zastosowanie terapii biologicznej w przypadku pacjentów z ciężką łuszczycą z PASI >20 może być bardziej opłacalne niż leczenie pacjentów z PASI >10.¹

W celu oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, związanych z wprowadzeniem programu zdrowotnego leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi, przeprowadzono analizę wpływu na system ochrony zdrowia. Na podstawie odnalezionych w literaturze wskaźników i danych epidemiologicznych, oszacowano liczebność populacji docelowej na 6 840 pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do terapii biologicznej na podstawie ustalonych kryteriów włączenia. Roczną liczebność populacji docelowej oceniono na ok. 344 pacjentów. W analizie porównano szacowane wydatki, wynikające z realizacji scenariusza istniejącego, tj. kontynuacji finansowania terapii biologicznej ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego, z nowym scenariuszem, tj. wdrożeniem opiniowanego programu zdrowotnego, w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. W wariantcie podstawowym scenariusza nowego przyjęto założenie, że populacja docelowa (zastana), kwalifikująca się do leczenia biologicznego, zostanie objęta programem w ciągu 3 lat. W I roku finansowania (tj. 2012 r.) zostanie objęta leczeniem 1/3 populacji zastanej, a w kolejnych latach (II i III roku) finansowania kolejne 2/3 populacji zastanej oraz wszystkie nowe przypadki. Całkowite nakłady finansowe, związane z wprowadzeniem programu leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi w I roku finansowania, oszacowano na 165 mln zł, w II roku - na 273 mln zł oraz 328 mln zł w III roku finansowania. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wydatki inkrementalne w I roku finansowania będą kształtowały się na poziomie 159 mln zł (wariant podstawowy; zakres wynikający z wariantów skrajnych: 67 mln – 492 mln zł), w II roku finansowania nakłady inkrementalne wyniosą 302 mln zł (71 mln - 378 mln zł), a w III roku - 405 mln zł. (75 mln – 295 mln zł).¹

W wyniku przeszukiwania stron agencji HTA: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH i PTAC odnaleziono 20 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi. Wszystkie agencje rekomendują finansowanie leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem ocenianych interwencji, z ograniczeniem finansowania do wąskiej populacji chorych, spełniającej restrykcyjne kryteria włączenia.¹

Dodatkowe uwagi Rady

W raporcie oceny świadczenia Agencja zgłosiła następujące zastrzeżenia do opiniowanego programu zdrowotnego:

- brak definicji remisji (definicja powinna jednoznacznie określać jakie kryteria kliniczne określają wejście w stan remisji),
- dopuszczenie kodów ICD-10 innych niż łuszczyca pospolita L.40.0,
- ponowne włączenie pacjenta po remisji i wznowie, bez powtórnego procesu kwalifikacji (co może powodować włączanie do programu łżejszych przypadków),
- brak określonych zasad „przełączania” pacjentów na inny lek biologiczny.

Rada podziela powyższe uwagi w zakresie konieczności uściślenia definicji remisji, ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycki plackowatej lekami biologicznymi”. Raport nr: AOTM-OT-430-13. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycki zwyckiej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.
3. Opis programu zdrowotnego „Leczenie łuszczycki plackowatej lekami biologicznymi (ICD 10: L40, L40.0, L40.4, L40.8, L40.9) – załącznik nr 2 do raportu nr AOTM-OT-430-13.
4. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
5. Łuczowska M, Żaba R. Łuszczyca. *Przew Lek* 2005;7:38-49.
6. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H, Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394.
7. Stelara (ustekinumab). Costing statement. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12235/45509/45509.pdf> (24.8.2011).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara.
12. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof PC, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362(2):118-128.
13. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Bousuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1177-85.
14. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M: Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study; *J Dermatol* 2010; 37(4):299-310.
15. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A. Placek W., Rudnicka L., Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycki zwyckiej i stawowej (łuszczyccowym zapaleniu stawów). *Przegl. Dermatol* 2010, 97, 1–13.

16. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W.N. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology* 2009 161, pp987–1019.
17. Nast. A, Kopp IB, et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;vol 5, suppl. 3: 1-119.
18. Puig L., Carrascosa J.M., Daudén E. Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis with Biologic Agents. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386-413.
19. Pathirana D., Ormerod AD., Saiag P. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009, 23 (Suppl. 2), 5–70.
20. Gottlieb A., Neil J. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851-64.).
21. Lebwohl M., Bagel J. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):94-105.