



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Leczenie łuszczycy w programie B.47 – analiza zmian wysokości limitu finansowania refundowanych substancji czynnych

Olga Barszczewska¹, Kaja Łabanowska¹, Agata Łuszczynska¹

¹Dział Programów Lekowych, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Warszawa, sierpień 2019

Spis treści

1. Abstrakt	3
2. Wstęp	4
3. Metodologia	5
4. Opis grup limitowych	5
4.1. 1107.0 – Ustekinumab.....	5
4.2. 1050.1, blokery TNF – Adalimumab.....	6
4.3. 1050.2, blokery TNF – Etanercept	7
4.4. 1050.3, blokery TNF – Infliksymab	8
4.5. 1180.0 – Sekukinumab	9
4.6. 1184.0 – Iksekizumab	10
5. Program Lekowy B.47	11
6. Dyskusja	13
7. Podsumowanie	14
8. Bibliografia	15

1. Abstrakt

Program lekowy B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” jest finansowany od stycznia 2013 r., czyli od momentu kiedy ustekinumab zaczął być rozliczany w ramach tego programu. Od tej pory do programu B.47 włączono 5 nowych substancji czynnych, czyli aktualnie dostępnych jest 6 różnych opcji terapeutycznych w zakresie ww. programu lekowego. Dodatkowo koszt leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy wciąż się zmienia ze względu na pojawienie się leków biopodobnych do adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu. Wyżej wymienione warunki sprawiają, że jest to jeden z najstarszych i najbardziej dynamicznych programów lekowych refundowanych przez NFZ. Właśnie dlatego autorzy wybrali ten program, aby przeanalizować jak tak liczne zmiany wpływają na ceny leków dostępnych w ramach ewoluującego programu.

W tym celu porównano ceny ze wszystkich obwieszczeń Ministra Zdrowia (MZ) od momentu wejścia w życie Ustawy Refundacyjnej, czyli 1 stycznia 2012 r. W publikacji umieszczono podsumowanie zmian w cenach rozpoczynając od dnia, w którym dany lek zaczęto rozliczać w ramach programu lekowego B.47.

Analiza wykazała, że największy wpływ na cenę leków miało wejście leków biopodobnych, przyczyniając się do obniżek cen opublikowanych w obwieszczeniach MZ od 25% (etanercept) do 52% (adalimumab). Wyniki te potwierdzają dane pozyskane z komunikatu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z kwietnia 2019 r., zgromadzone na podstawie rzeczywistych cen leków prezentowanych w komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami (DGL).

Wyniki uzyskane w ramach tej analizy mogą posłużyć jako wsparcie w podejmowaniu decyzji i dyskusji o roli leków biopodobnych w polityce lekowej państwa.

słowa kluczowe: łuszczyca, program lekowy, limit, leki biopodobne, oszczędności, wpływ na budżet

Abstract

The drug program entitled B.47 "Treatment of moderate to severe plaque psoriasis (ICD-10 L40.0)" has been financed since January 2013 - the moment when ustekinumab started to be reimbursed within this program. Since then, 5 new active substances have been included in the B.47 program, and currently 6 different therapeutic options are available within this drug program. The cost of biological medicines used to treat psoriasis is still changing due to the emergence of biosimilar medicines for adalimumab, etanercept and infliximab. The above-mentioned conditions make the B.47 program one of the oldest and most dynamic drug programs reimbursed by the National Health Fund (NFZ). Therefore, the authors chose this program to analyze how so many changes affect the prices of drugs available under the evolving program.

Authors compared prices of selected drugs based on reimbursement lists published by the Ministry of Health, since the Act on the Reimbursement of Medicines, Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Use and Medical Devices came into force, ie January 1, 2012. The publication focuses particularly on changes in prices from the date on which a given drug began to be part of the B.47 drug program.

The analysis showed that the arrival of biosimilars has the biggest impact on the prices of drugs, resulting in reduction of prices published on reimbursement lists between 25% (etanercept) to 52% (adalimumab). These results are confirmed by data presented in the NFZ's announcement from April 2019, which summarizes the actual (market) prices of medicines collected in Department of Drug Administration (DGL's) statements.

The results obtained as part of this analysis can be used as support in the decision-making process and the discussion on the role of biosimilar medicines in the state's drug policy.

key words: psoriasis, drug program, limit, biosimilars, savings, budget impact

2. Wstęp

Poruszając temat grup limitowych w programie lekowym B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (1, 2) warto podkreślić uciążliwość choroby i istotność jej leczenia. Rozpoczynając od definicji łuszczycy, to przewlekła, nawracająca, zapalna choroba skóry, na którą w Polsce choruje około 2-3% populacji, dotyczy około 1 mln osób. (3) Diagnoza schorzenia następuje na ogół przed 30 rokiem życia. Przyczyny zapadalności na łuszczycę są złożone. Główną rolę odgrywają czynniki genetyczne. Wpływ na zachorowalność mają także zaburzenia immunologiczne: zakażenia bakteryjne i wirusowe, czynniki układowe: urazy, niektóre leki oraz czynniki środowiskowe, przede wszystkim stres, spożywanie alkoholu. Wyróżnia się kilka rodzajów łuszczycy. Przede wszystkim najczęściej występującym rodzajem łuszczycy jest łuszczycy plackowata zwana inaczej pospolitą lub zwykłą, występująca u około 80 do 90% pacjentów. Łuszczycy zwłaszcza o dużym nasileniu powoduje stygmatyzację, w znaczny sposób obniża jakość życia i wpływa na wiele sfer życia, w tym m.in. na aktywność zawodową. (4)

Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatej leczeni są w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Zgodnie z nomenklaturą przyjętą przez Ministerstwo Zdrowia, program lekowy to świadczenie gwarantowane. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem innowacyjnych, kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Leczenie jest prowadzone w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów. Treść każdego programu lekowego jest publikowana jako załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Opis programu obejmuje: kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia; kryteria wyłączenia z programu; schemat dawkowania leków; sposób podawania leków; wykaz badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz koniecznych do monitorowania leczenia. Pacjenci zakwalifikowani do programów lekowych są leczeni nieodpłatnie. Decyzję o kwalifikacji podejmuje lekarz placówki posiadającej kontrakt w tym zakresie – w oparciu o szczegółowe kryteria włączenia do programu. Program lekowy B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” powstał w 2013 r. pt. „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy plackowatej” zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. (1)

Początkowo do programu włączono jedynie ustekinumab. Aktualnie w ramach programu lekowego B.47. refundowanych jest 6 substancji czynnych w populacji dorosłych – infliksymab, adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab oraz iksekizumab, natomiast w populacji pediatrycznej włączono jedynie etanercept.

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 weszła w życie wraz z początkiem roku 2012. Ww. ustawa określa grupę limitową jako grupę leków albo środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobów medycznych objętych wspólnym limitem finansowania. Ustawa określa, że podstawę limitu w danej grupie limitowej, leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej, „*stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za zdefiniowaną dawkę dobową (DDD) leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia Ministra Zdrowia*”(2). W przypadku leków dostępnych w ramach programu lekowego lub chemioterapii „*podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa*” (2). Ustawa zobowiązuje MZ do publikowania obwieszczenia co 2 miesiące. Te obwieszczenia były głównym źródłem danych wykorzystanych w niniejszej publikacji. (2)

Omawiając program lekowy B.47. nie sposób pominąć kwestię stopniowego wprowadzania do niego leków biopodobnych, inaczej zwanymi biosymilarami. Zgodnie z dokumentem Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczącym leków biopodobnych w Unii Europejskiej (UE), który został przygotowany w 2017 roku, lek biopodobny jest to lek biologiczny wykazujący wysokie podobieństwo do innego, już zatwierdzonego w UE leku biologicznego (tzw. leku referencyjnego). Z doświadczeń z biosymilarami wynika, iż leki te zatwierdzone przez EMA mogą być stosowane we wszystkich zaakceptowanych wskazaniach równie bezpiecznie i skutecznie jak inne leki biologiczne. Leki te są wytwarzane z wykorzystaniem żywych organizmów dlatego mogą się różnić od leku referencyjnego. Zgodnie z publikacją EMA różnice te nie są jednak istotne klinicznie, a leki są tak samo bezpieczne i skuteczne. Ze względu na ich naturalną zmienność leki te podlegają ścisłym kontrolom. Biosymilary dopuszczane są do obrotu na podstawie tych samych norm jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, które są stosowane do wszystkich leków biologicznych zatwierdzonych w UE. Celem rozwoju leków biopodobnych jest wykazanie biopodobności, czyli wysokiego podobieństwa pod względem struktury, aktywności biologicznej oraz profilu skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności. (6)

Wprowadzanie leków biopodobnych do refundacji w miejsce leków referencyjnych może wiązać się z korzyściami dla systemów opieki zdrowotnej w UE. Większa konkurencja ze strony produktów biopodobnych może przyczynić się do znacznych oszczędności na skutek pojawienia się konkurencyjnych zamienników wielu oryginalnych, i najczęściej drogich, leków biologicznych. Zaoszczędzone zasoby finansowe można przeznaczyć na terapię większej liczby pacjentów w już refundowanym wskazaniu lub poszerzyć zakres listy refundacyjnej o nowe opcje terapeutyczne. Zatem biosymilary nie tylko obniżają koszty leczenia, ale także przyczyniają się do zwiększenia dostępu pacjentów do już finansowanych oraz nowych technologii lekowych. (7)

Założeniem autorów publikacji jest zidentyfikowanie i próba interpretacji zmian w podstawach limitu finansowania leków stosowanych w programie lekowym B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Ze szczególnym podkreśleniem zmian od momentu wejścia do refundacji leków biopodobnych.

3. Metodologia

W procesie zbierania danych 3 analityków przeanalizowało wszystkie Obwieszczenia Ministra Zdrowia opublikowane od 1 stycznia 2012 r. (1) Następnie stworzono bazę danych, w której zebrano dane dla 6 substancji czynnych: adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, infliksymabu, sekukinumabu i ustekinumabu. Cenę za 1 mg wyliczano na podstawie leku stanowiącego podstawę limitu danej grupy limitowej. Miało to szczególne znaczenie w przypadku, gdy występował więcej niż jeden produkt leczniczy zawierający tę samą substancję czynną. W trakcie tworzenia publikacji NFZ opublikował komunikat podsumowujący obniżki cen dla wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r., który powstał na podstawie cen rzeczywistych z DGL. (5) Autorzy porównali dane z komunikatu z wynikami otrzymanymi bazując na obwieszczeniach MZ.

4. Opis grup limitowych

Leki refundowane w ramach programu lekowego B.47 są dostępne w ramach następujących grup limitowych:

- 1050.1, blokery TNF – Adalimumab
- 1050.2, blokery TNF – Etanercept
- 1050.3, blokery TNF – Infliksimab
- 1107.0, Ustekinumab
- 1180.0, Sekukinumab
- 1184.0, Iksekizumab.

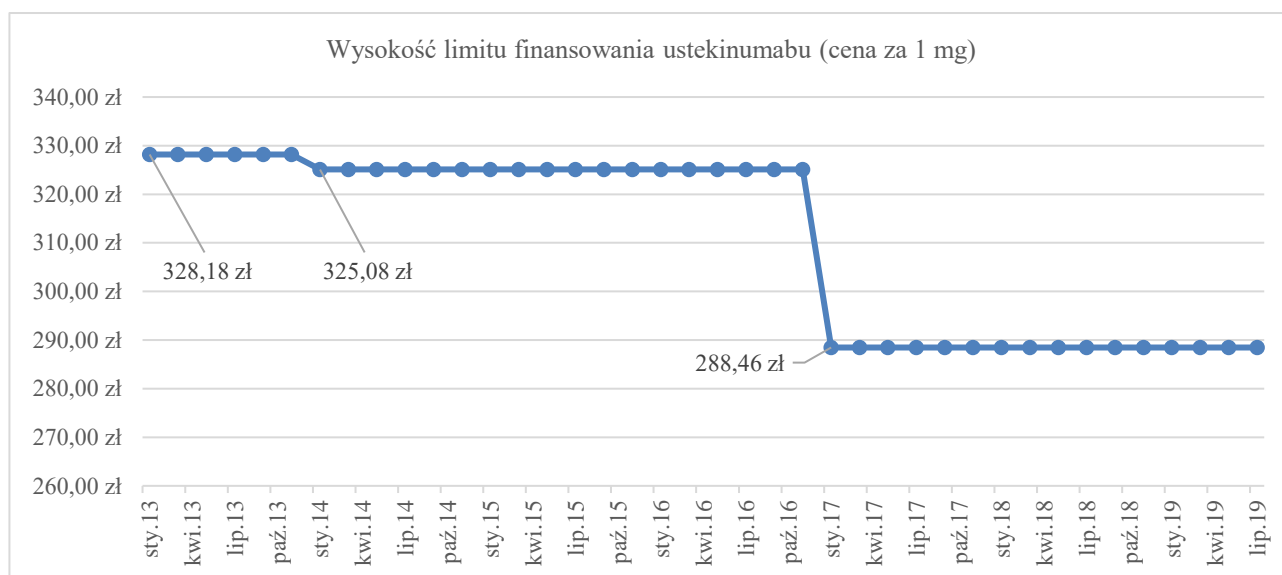
Poniżej zaprezentowano historię zmian w poszczególnych grupach limitowych. Grupy przedstawiono w chronologicznej kolejności, zgodnie z początkiem refundacji w programie lekowym B.47.

4.1. 1107.0 – Ustekinumab

- Stelara (8)

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA. (8)

Produkt Stelara włączono do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do programu lekowego B.47. od stycznia 2013 r. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 21.12.2012 r. Program Lekowy B.47 jest jedynym programem, w którym ten lek występuje. Produkt leczniczy od momentu włączenia do listy refundacyjnej kosztował 14 767,9 zł (328,18 zł za 1 mg). Od stycznia 2014 roku cena spadła do 14 628,60 zł (325,08 zł za 1 mg). Natomiast ostatnia i największa obniżka leku Stelara nastąpiła od stycznia 2017 roku i ostatecznie cena kształtuje się na poziomie 12 980,90 zł (288,46 zł za 1 mg) do dnia dzisiejszego. Od wejścia leku na listę leków refundowanych i jednocześnie do analizowanego programu lekowego, do aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ cena spadła o 12,1%. Ze względu na istnienie jednego leku w tej grupie limitowej, podstawa limitu finansowania jest równoznaczna z hurtową ceną brutto leku Stelara.



Rysunek 1. Zmiany w wysokości limitu finansowania ustekinumabu (cena za 1 mg) – grupa limitowa 1107.0 – Ustekinumab

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

4.2. 1050.1, blokery TNF – Adalimumab

- Amgevita (9)
- Humira (10)
- Hyrimoz (11)
- Imraldi (12)

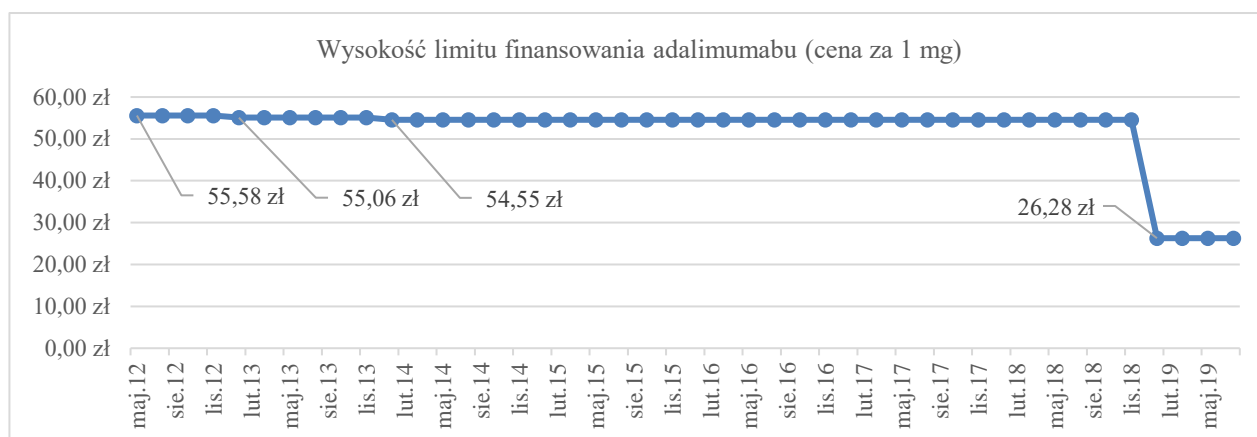
Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. (10)

Adalimumab jest refundowany od lipca 2012 r. Pierwszym produktem leczniczym zawierającym tę substancję czynną był lek Humira w ampułko-strzykawkach. Produkt Humira stanowił podstawę grupy limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab do czasu pojawienia się pierwszego biosymilarnu w styczniu 2019 r.

Początkowo lek był dostępny w programach lekowych B.32., B.33., B.35. i B.36. W lipcu 2013 r. Humira w postaci ampułko-strzykawek (80 mg adalimumabu w opakowaniu) zaczęto rozliczać w ramach programu lekowego B.47. Lek Humira wszedł do programu B.47. z ceną 4 405,19 zł za opakowanie, czyli 55,06 zł za 1 mg. Druga postać produktu Humira – fiołki ze strzykawkami – pojawiła się na liście refundacyjnej dopiero we wrześniu 2015 r. i nigdy nie była dostępna w ramach programu B. 47.

Pierwszy spadek ceny zanotowano w styczniu 2014 r. – 4 363,63 zł. Cena ta utrzymywała się do stycznia 2019 r., jednak było to pierwsze obwieszczenie MZ, na którym lek Humira przestał stanowić podstawę limitu ze względu na pojawienie się pierwszego leku biopodobnego dla adalimumabu – Imraldi. Od tej pory podstawą limitu jest Imraldi, w postaci ampułko-strzykawek, opakowanie 80 mg i dzięki temu cena adalimumabu za opakowanie 80 mg spadła do 2 102,67 zł, czyli 26,28 zł za 1 mg. Stanowi to 52% spadek ceny. W marcu 2019 na listę refundacyjną weszły kolejne dwa biosymilary – Amgevita i Hyrimoz.

Według najaktualniejszych danych DGL opublikowanych przez NFZ, cena za 1 mg adalimumabu w kwietniu 2019 wynosiła 11,88 zł i była o 71% niższa niż cena zanotowana w styczniu 2018 – 41,58 zł.



Rysunek 2. Zmiany w wysokości limitu finansowania adalimumabu (cena za 1 mg) – grupa limitowa 1050.1, blokery TNF – Adalimumab

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

4.3. 1050.2, blokery TNF – Etanercept

- Enbrel (13)
- Benepali (14)
- Erelzi (15)

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego. (13)

Pierwszym zarejestrowanym lekiem zawierającym substancję czynną etanercept był produkt leczniczy Enbrel. Pierwsze produkty lecznicze Enbrel¹ (4 prezentacje leku) weszły do refundacji w ramach programów lekowych B.35., B.33. i B.36.² w lipcu 2012 r. zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Limit finansowania w grupie limitowej 1050.2, blokery TNF – etanercept wynosił 21,38 zł za mg substancji czynnej.

W styczniu 2013 r. nastąpiło obniżenie limitu finansowania o 20 gr (w odniesieniu do kwoty za 1 mg substancji), a następnie rok później, w styczniu 2014 r. miał miejsce kolejny spadek o 20 gr (do 20,98 zł). Do października 2014 r. podstawę limitu wyznaczał produkt Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml, kod EAN: 05909990880881, a od listopada 2014 r. do czerwca 2016 r. – Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, kod EAN: 05909990618255. W listopadzie 2014 r. produkty lecznicze Enbrel weszły do refundacji w nowym wskazaniu – w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

W lipcu 2016 r. na listę refundacyjną wszedł pierwszy biosymilarny etanerceptu – Benepali (2 prezentacje leku). Produkt leczniczy Benepali stał się podstawą limitu. Odnotowano także spadek limitu finansowania o 25% w grupie limitowej 1050.2, blokery TNF – etanercept do kwoty 15,73 zł (za 1 mg substancji).

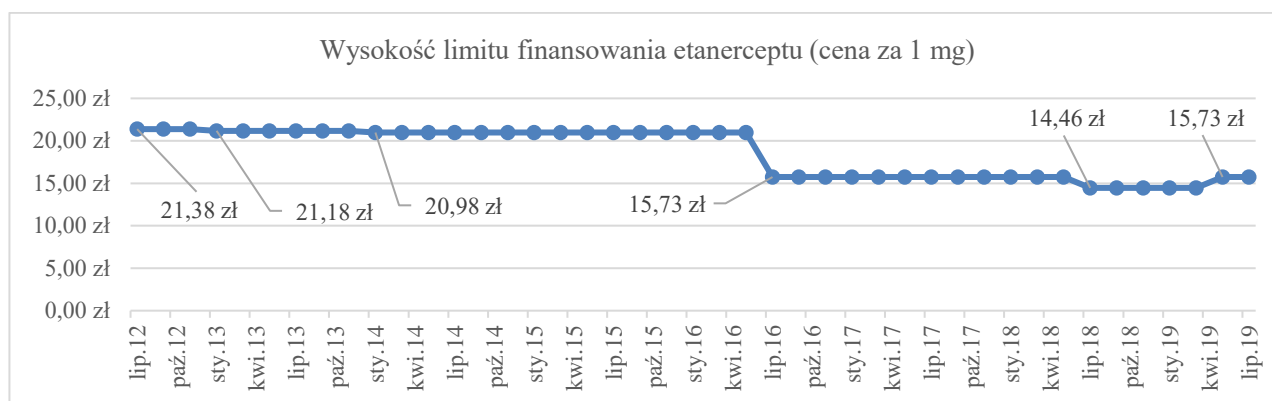
¹ Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/ml, 4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.), EAN: 5909990612161; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.), EAN: 5909990618217; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.), EAN: 5909990618255; Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.), EAN: 5909990712755

² **B.33.** Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); **B.35.** Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); **B.36.** Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)

W listopadzie 2017 r. na listę refundacyjną wszedł kolejny lek biopodobny (Erelzi; 3 prezentacje leku) oraz 1 nowa prezentacja produktu Benepali. Żaden z nowo wyłączonych produktów nie stał się podstawą limitu, tak więc limit finansowania nie uległ zmianie.

W lipcu 2018 r. nastąpiło obniżenie limitu finansowania (do kwoty 14,46 zł za 1 mg substancji) spowodowane obniżeniem ceny leku stanowiącego podstawę limitu (w lipcu 2018 r. została wydana nowa decyzja refundacyjna dotycząca 2 prezentacji leku Benepali). Limit finansowania wrócił do wcześniejszego poziomu (tj. 15,73 zł za 1 mg substancji) w maju 2019 r. kiedy nastąpiła zmiana podstawy limitu (produkt Enbrel, kod EAN: 05909990880881). W lipcu 2019 r. podstawą limitu został jeden z leków biopodobnych – Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, kod EAN: 09002260025787, cena za mg substancji nie uległa zmianie. Podsumowując wysokość limitu finansowania etanerceptu, od początku funkcjonowania grupy limitowej do aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z 27 czerwca 2019 r., zmniejszyła się o 25%.

Według najaktualniejszych danych DGL opublikowanych przez NFZ dnia 1 lipca 2019 r.³, cena za 1 mg etanerceptu w kwietniu 2019 wynosiła 7,04 zł i była o 40% niższa niż cena zanotowana w styczniu 2018 – 11,72 zł.



Rysunek 3. Zmiany w wysokości limitu finansowania etanerceptu (cena za 1 mg) – grupa limitowa 1050.2, blokery TNF – etanercept

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

4.4. 1050.3, blokery TNF – Infliksymab

- Flixabi (16)
- Inflectra – nie jest dostępny w programie lekowym B.47. (17)
- Remicade – nie jest dostępny w programie lekowym B.47. (18)
- Remsima (19)
- Zessly (20)

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez myszą linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. (19)

Pierwszym lekiem z grupy limitowej 1050.3 blokery TNF – infliksymab włączonym do wykazu refundowanych leków był produkt leczniczy Remicade. Jednak lek ten nie jest dostępny w programie lekowym B.47. Początkowo refundowany był w ramach programów lekowych B.35, B.33, B.36 oraz B.32. Natomiast od listopada 2013 roku lek został włączony dodatkowo do programu B.55. Należy zauważyć, iż do końca roku 2012 produkt Remicade kosztował 2 261,77 zł, a od 2013 r. jego cena spadła do 2 240,63 zł. Lek Remicade wyznaczał podstawę limitu finansowania do końca 2013 roku. Od stycznia 2014 r. do wykazu leków refundowanych w ramach grupy limitowej 1050.3 włączono leki Inflectra i Remsima. Jednakże początkowo żaden z nich nie znajdował się w programie lekowym B.47.

Od 2014 r. zmieniła się także podstawa limitu grupy na kwotę 1 508,22 zł (15,08 zł za 1 mg), która utrzymywała się aż do końca czerwca 2018 roku. Od tego momentu produkt leczniczy Remsima stanowił podstawę limitu dla tej grupy, jednak

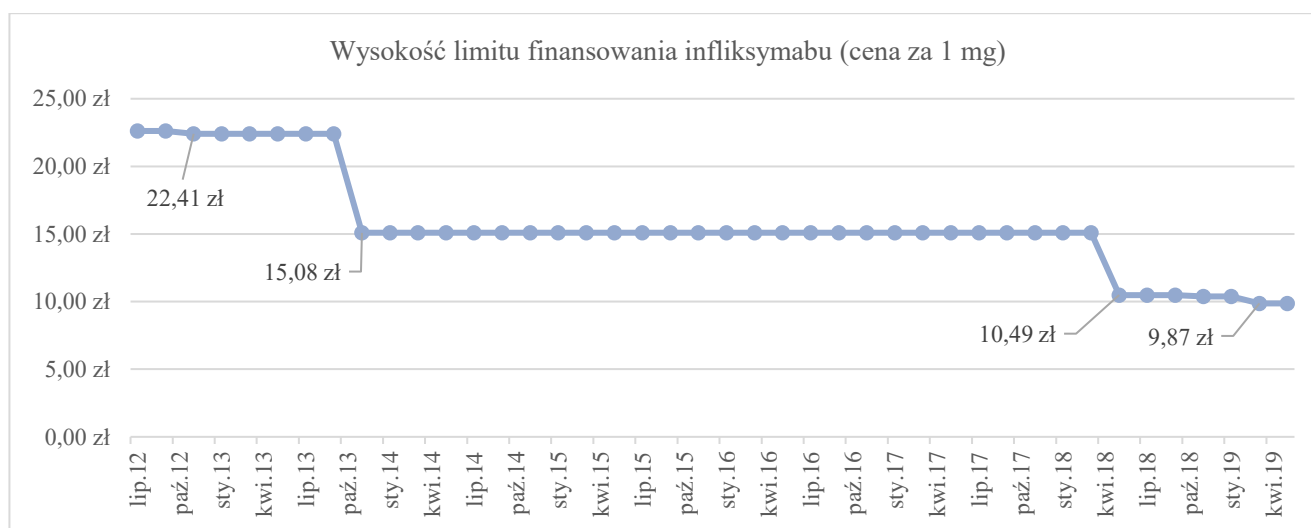
³ Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7394.html>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.

jednorazowo podstawą limitu był lek Inflectra (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 24 czerwca 2015 roku lek Remsima włączono do programu lekowego B.47, w którym funkcjonuje cały czas. Natomiast produkt Inflectra do dnia dzisiejszego nie funkcjonuje w ramach programu B.47.

Od stycznia 2018 roku rozpoczęto refundację leku Flixabi, który nie znajdował się początkowo w programie lekowym B.47. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 29 czerwca 2018 r. zmieniła się wysokość limitu finansowania infliksymabu na 1 048,95 zł za opakowanie 100 mg (10,48 zł za 1 mg), wyznaczona przez nowo dodany lek Flixabi. Od stycznia 2019 roku podstawa limitu zmniejszyła się do 1 037,61 zł (10,36 zł za 1 mg), a wyznaczyła go zredukowana cena leku Inflectra, który nie jest finansowany w programie lekowym B.47. W tym samym czasie cena produktu Remsima także się zmniejszyła z 1 508,22 zł na 1 354,00 zł.

Od marca 2019 r. rozpoczęto refundację nowego leku zawierającego infliksymab – Zessly, a jego cena od tego czasu jest stała i wynosi 850,50 zł. Lek Zessly funkcjonuje w programie lekowym B.47. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 30 kwietnia 2019 r. wartość podstawy limitu ponownie została zredukowana do 986,58 zł (9,87 zł za 1 mg). Podstawę stanowił lek Flixabi. W lipcu 2019 r. sytuacja nie zmieniła się, jedynie cena leku Remsima uległa zmianie, jednak nie wpłynęło to na zmiany w finansowaniu pozostałych leków. Reasumując podstawa limitu infliksymabu spadła o 34,59% od początku jego funkcjonowania w programie lekowym B.47. do aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z 27 czerwca 2019 r.

Według aktualnych danych DGL NFZ średni koszt za 1 mg infliksymabu w styczniu 2018 r. wyniósł 11,09 zł, a w kwietniu 2019 r. cena wyniosła 7,53 zł za 1 mg substancji czynnej, czyli zanotowano 32% spadek ceny.



Rysunek 4. Zmiany w wysokości limitu finansowania infliksymabu (cena za 1 mg) – grupa limitowa 1050.3 blokery TNF – infliksymab

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

4.5. 1180.0 – Sekukinumab

- Cosentyx (21)

Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A. Sekukinumab należy do klasy IgG1/κ i jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego. (21)

Produkt Cosentyx został włączony do programu lekowego B.47 w listopadzie 2018 r. Lek Cosentyx to jedyny produkt w tej grupie limitowej. Od początku refundacji leku Cosentyx jego cena się nie zmieniła i tym samym podstawa limitu jest równa cenie hurtowej brutto (CHB) produktu i wynosi 4 934,99 zł (16,45 zł za 1 mg). Lek Cosentyx funkcjonuje także w programie lekowym B.35 oraz B.36. Warto zwrócić uwagę również na rozpiętość czasową od momentu dopuszczenia leku do obrotu przez EMA 15.01.2015 r. do momentu włączenia go na listę refundacyjną w Polsce od listopada 2018 r.



Rysunek 5. Zmiany w wysokości limitu finansowania sekukinumabu (cena za 1 mg) – grupa limitowa 1180.0 – Sekukinumab

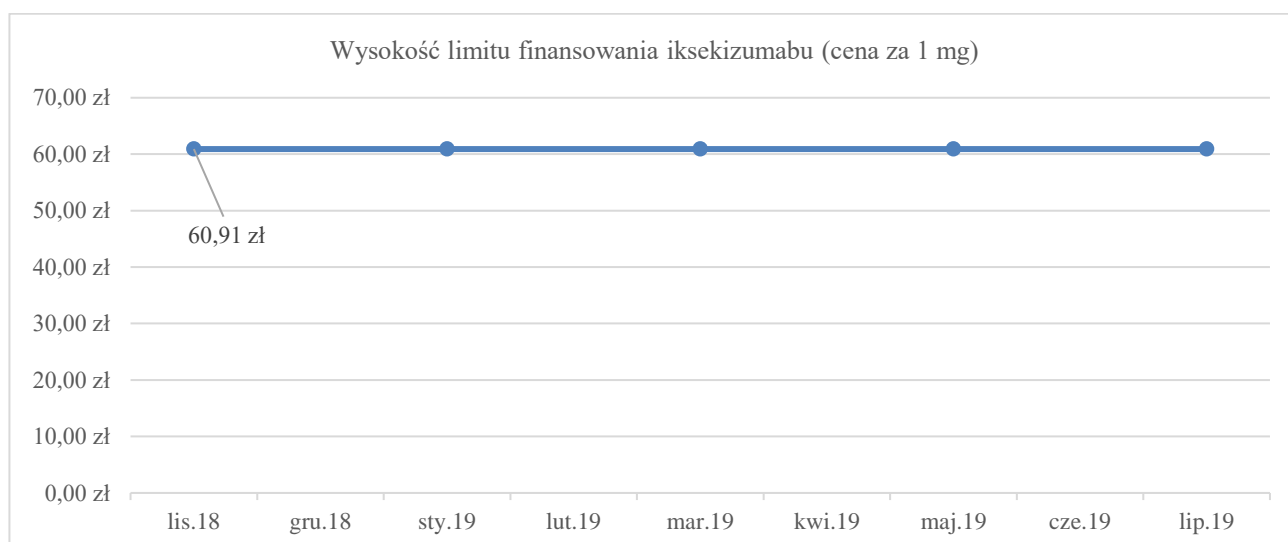
Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

4.6. 1184.0 – Iksekizumab

- Taltz (22)

Iksekizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. (22)

Produkt Taltz został włączony do programu lekowego B.47 w listopadzie 2018 r. Lek Taltz jest jedynym produktem leczniczym w swojej grupie limitowej. Od początku refundacji leku Taltz jego cena się nie zmieniła i tym samym podstawa limitu jest również taka sama i wynosi 9 744,89 zł (60,91 zł za 1 mg).



Rysunek 6. Zmiany w wysokości limitu finansowania iksekizumabu (cena za 1 mg) – grupa limitowa 1184.0 – Iksekizumab

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

5. Program Lekowy B.47

Program lekowy B.47 jest finansowany od stycznia 2013 r. Wtedy nosił on nazwę „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” i mogli być do niego włączani dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI⁴ > 18, DLQI⁵ > 10 i BSA⁶ > 10). Pierwszym lekiem rozliczanym w programie od jego początku był ustekinumab (produkt leczniczy Stelara). Od lipca 2013 r. do programu B.47 został włączony adalimumab (lek Humira). Następnie, w listopadzie 2014 r. etanercept (produkty lecznicze Enbrel) wszedł do refundacji w leczeniu ciężkiej łuszczycy u dorosłych, a także u dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

Od lipca 2015 r. nazwa programu B.47 zmieniła się na „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, jednak refundacja w leczeniu łuszczycy umiarkowanej (PASI > 10, DLQI > 10 i BSA > 10) dotyczyła tylko nowo-włączonej do programu substancji – infliksymabu (lek Remsima). Produkt oryginalny zawierający substancję infliksymab (Remicade) oraz drugi biosymilar (Inflectra) do tej pory (tj. sierpień 2019 r.) nie są finansowane w leczeniu łuszczycy plackowatej. Od 2014 r. do końca czerwca 2018 r., podstawę w grupie 1050.3, *blokery TNF – infliksymab* wyznaczał produkt Remsima (jednorazowo podstawą limitu był lek Inflectra [maj-czerwiec 2016 r.]).

Pierwszy znaczący spadek wysokości limitu finansowania odnotowano w przypadku grupy 1050.2, *blokery TNF – etanercept* w lipcu 2016 r. Ten 25% spadek ceny był związany z początkiem refundacji pierwszego biosymilarnego etanerceptu (Benepali), który stał się podstawą limitu w grupie. Kolejną grupą, w której zarejestrowano spadek wysokości limitu finansowania była grupa limitowa 1107.0, *Ustekinumab* w styczniu 2017 r. Obniżenie ceny ustekinumabu (lek Stelara) o 12% był związany z końcem decyzji refundacyjnej, który przypadał na grudzień 2016 r. oraz wydaniem nowej decyzji z początkiem roku 2017.

W listopadzie 2017 r. do refundacji wszedł drugi lek biopodobny etanerceptu (Erelzi) jednak nie stał się podstawą limitu, tak więc wysokość limitu finansowania w grupie nie uległa zmianie.

W lipcu 2018 r. zaobserwowano dwie zmiany w wysokościach limitu finansowania – w pierwszym przypadku była to obniżka ceny w grupie 1050.3, *blokery TNF – infliksymab* o 30%, a w drugim – 6% spadek w grupie 1050.2, *blokery TNF – etanercept*. Spadek ceny w grupie infliksymabu związany był z wejściem do refundacji w programie B.47 kolejnego biosymilarnego (Flixabi), który stał się podstawą limitu dla tej grupy. W przypadku etanerceptu nastąpiło obniżenie ceny leku stanowiącego podstawę limitu (Benepali) w związku z wejściem w życie nowej decyzji refundacyjnej dotyczącej leków Benepali.

W listopadzie 2018 r. rozpoczęto refundację dwóch nowych substancji w programie lekowym B.47 w ciężkiej postaci łuszczycy u dorosłych pacjentów – sekukinumabu (lek Cosentyx) i iksekizumabu (lek Taltz). W tym samym miesiącu wszedł także do refundacji pierwszy lek biopodobny adalimumabu – Imraldi, który stał się podstawą limitu w grupie i spowodował obniżenie limitu finansowania o 52%.

W grupie limitowej 1050.3, *blokery TNF – infliksymab* odnotowano w 2019 r. dwa niewielkie spadki wysokości limitu finansowania. Pierwszy spadek w styczniu kiedy podstawą stał się lek Inflectra (spadek wysokości o niecały 1%), a następnie drugi w maju kiedy ponownie podstawą został produkt Flixabi (spadek o ok. 3% ceny).

W marcu 2019 na listę refundacyjną weszły kolejne dwa biosymilary – Amgevita i Hyrimoz. Żaden z tych leków nie stał się podstawą limitu, tak więc wysokość limitu finansowania nie uległa zmianie.

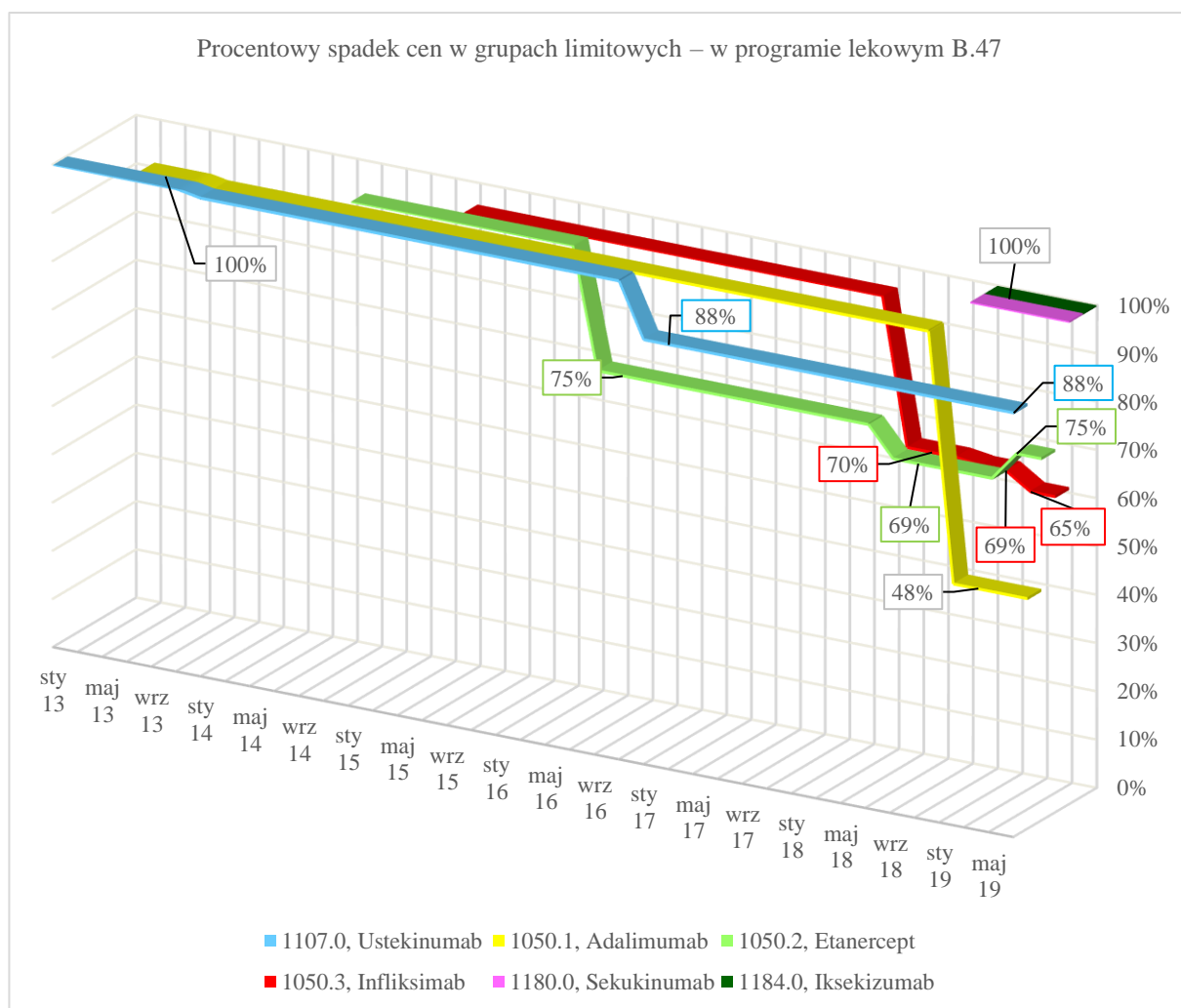
Wysokość limitu finansowania w grupie 1050.2, *blokery TNF – etanercept* wróciła do wcześniejszego poziomu (tj. wzrost o 6%) w maju 2019 r. kiedy nastąpiła zmiana podstawy limitu – na produkt Enbrel. W lipcu 2019 r. podstawa limitu jeszcze raz się zmieniła – został nią lek biopodobny, który pierwszy raz wszedł do refundacji w listopadzie 2017 r. (lek Erelzi) – zmiana ta nie wpłynęła na wysokość limitu finansowania.

Poniżej zaprezentowano wykres podsumowujący – przedstawiający procentowy spadek cen za 1 mg substancji (zgodnie z wysokością podstawy limitu finansowania), refundowanych w programie lekowym B.47, w zakresie poszczególnych grup limitowych.

⁴ **PASI** (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik nasilenia łuszczycy (w ocenie lekarza)

⁵ **DLQI** (ang. Dermatology Life Quality Index) – subiektywny wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne.

⁶ **BSA** (ang. Body Surface Area) – powierzchnia skóry zmienionej chorobowo (w ocenie lekarza)



Rysunek 7. Procentowy spadek cen w grupach limitowych – w programie lekowym B.47

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczeń Ministra Zdrowia

Program lekowy B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” na przestrzeni lat ewoluował zarówno w zakresie populacji objętej leczeniem, dostępnych leków, jak i ich cen. Warto zwrócić uwagę, że aktualnie procedowane jest zlecenie Ministerstwa Zdrowia (z dnia 30.05.2019 r.) (23) dotyczące zmian w ww. programie. Opracowanie Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (24) przedstawiało zakres i omówienie proponowanych zmian w treści programu lekowego, wśród których główne zmiany dotyczyły:

- rozszerzenia katalogu leków możliwych do stosowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym nasileniu (PASI >10) o adalimumab, etanercept i ustekinumab;
- ujednoczenia czasu leczenia wszystkimi lekami objętymi programem – tj. wydłużenia czasu leczenia adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem do 96 tygodni;
- możliwości zmiany leku w ramach programu w przypadku stwierdzenia jego nieskuteczności;
- obniżenie wymaganej wartości PASI (> 7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu lekowego.

W swojej opinii⁷ Rada Przejrzystości, działająca przy Prezesie AOTMiT⁸, uznała za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” z wyjątkiem zmiany w kryteriach ponownego włączenia do programu, odnoszącej się do obniżenia wartości wskaźnika PASI z 10 do 7.

⁷ Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6106-122-2019-zlc>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.

⁸ AOTMiT. Rada Przejrzystości. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/rada-przejrzystosci/>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.

Rada Przejrzystości uznała również za warunkowo zasadną zmianę zapisu dot. przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie pod warunkiem uzupełnienia brzmienia tego zapisu.

Wprowadzenie zmiany w programie lekowym w zakresie rozszerzenia refundacji adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu o pacjentów z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym nasileniu (PASI >10) spowoduje wzrost liczebności pacjentów włączanych do programu.

Zgodnie z danymi z posiedzeń zespołu koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej substancją najczęściej podawaną pacjentom (w ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej) jest adalimumab. Aktualnie w umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej w programie podawany jest wyłącznie infliksymab.

Tabela 1. Udziały w rynku poszczególnych substancji czynnych

Substancja	Dane: Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej – Protokół nr 30 z dnia 22.05.2019 r. (25)			
	Pacjenci „w toku”	Pacjenci „ze statusem przerwa w leczeniu”	Suma pacjentów w programie	Procentowy udział substancji w programie
adalimumab	219	234	453	43,43%
ustekinumab	182	174	356	34,13%
infliksymab	126	27	153	14,67%
sekukinumab	44 (w SMPT 17)	–	44	4,22%
iksekizumab	23 (w SMPT 12)	–	23	2,21%
etanercept	4	10	14	1,34%

SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Protokołu z zespołu koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej

Powyższe dane wskazują, że oprócz adalimumabu najczęściej podawany jest ustekinumab i infliksymab. Można przypuszczać, że tak duży udział ustekinumabu jest związany z tym, że był to pierwszy lek dostępny w programie (od stycznia 2013 r.). Z kolei infliksymab był przez długi czas najtańszym leczeniem (pierwszy lek zawierający infliksymab, który wszedł do programu B.47 to Remsima – lek biopodobny; produkt oryginalny, tj. Remicade, nigdy nie wszedł do refundacji we wskazaniu łuszczyca plackowata). Ponadto, infliksymab jest jedyną substancją refundowaną w leczeniu łuszczycy umiarkowanej. Najnowsze leki (iksekizumab i sekukinumab), które weszły do programu w listopadzie 2018 r. mają sumarycznie 6%-owy udział, a etanercept tylko ok. 1%.

6. Dyskusja

Dynamika zmian w programie lekowym B.47 pozwoliła na analizę wpływu różnorodnych czynników na ceny leków występujących w jednym programie lekowym. Na podstawie zanotowanych zmian w programie, od momentu jego powstania w 2013 roku, najwyraźniej wybrzmiała korelacja pomiędzy pojawieniem się biosymularów do leków znajdujących się w programie, a spadkiem cen za 1 mg wyliczonych na podstawie wysokości limitu finansowania dla poszczególnych leków. Widać to szczególnie jaskrawo porównując procentowy zakres spadku dla leków posiadających leki biopodobne i dla tych, które tych zamienników jeszcze nie mają. Dla pierwszej grupy: adalimumabu, infliksymabu i etanerceptu spadki wyniosły odpowiednio 52%, 35% i 25%. Podczas, gdy dla ustekinumabu cena za 1 mg spadła jedynie o 12%, a dla iksekizumabu i sekukinumabu utrzymuje się na tym samym poziomie. Ograniczenie tej analizy stanowi fakt, że poszczególne leki wchodziły do programu w różnym czasie, w związku z tym są w różnych fazach cyklu rozwoju leku. Dla przykładu, iksekizumab i sekukinumab pojawiły się w programie dopiero w listopadzie 2018 r. więc miały zdecydowanie mniej czasu na obniżkę ceny niż ustekinumab, który jest w programie od momentu jego powstania (styczeń 2013 r.). Kolejną przyczyną spadku cen był kończący się okres decyzji refundacyjnej dla danego produktu leczniczego. Powyższe czynniki miały wpływ jedynie na cenę substancji w zakresie grupy limitowej, której zmiana bezpośrednio dotyczyła i nie wpływało na obniżkę cen w pozostałych grupach w programie.

Kwestia obniżania cen substancji czynnych jest szeroko poruszana przez decydentów. W opublikowanej „Polityce lekowej państwa 2018-2022” (26) odpowiedniki, także leków biologicznych, są wymieniane jako skuteczne narzędzie zmniejszania wydatków na ochronę zdrowia. Oszczędności są też istotne bezpośrednio dla omawianego programu lekowego ze względu na poruszone w powyższym rozdziale zmiany w zapisach programu B.47, które są aktualnie procedowane przez Ministerstwo Zdrowia. Zgodnie z raportem AOTMiT (nr opracowania OT.4320.10.2019) (24) wprowadzenie ocenianych zmian będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego. Dodatkowe wydatki, w zależności od wariantu oszacowań, mogą wynieść od ok. 344 tys. zł w I roku i o ok. 346 tys. zł w II roku (dla rozszerzenia katalogu leków stosowanych w łuszczycy umiarkowanej o adalimumab, etanercept i ustekinumab) do ok. 4,9 mln zł w I roku i ok. 6 mln zł w II roku (przy wprowadzeniu jednocześnie wszystkich zaproponowanych zmian).

Dostępne są informacje o pracach nad biosymilarami dla ustekinumabu. (27,28) Zgodnie z literaturą „czas do wdrożenia biosymilarnu na rynek wynosi zwykle 6-10 lat od chwili rozpoczęcia pierwszych prac”. (29) Autorzy wyliczyli, że średni czas od rejestracji do refundacji w Polsce dla biosymilarnów: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu wyniósł 314 dni. W związku z powyższym, wprowadzenie i refundacja biosymilarnu dla ustekinumabu może być rozwiązaniem pozwalającym pozyskać oszczędności na realizację programu B.47, jednak należy pamiętać, że proces tworzenia i rozpowszechniania nowych leków jest czasochłonny.

Zgodnie z odnalezionymi danymi (z protokołów Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej) substancją najczęściej podawaną pacjentom z ciężką postacią łuszczycy plackowatej jest adalimumab (ponad 40% pacjentów), a pacjentom z łuszczycą umiarkowaną – infliksymab (100%, jedyny lek refundowany w tym wskazaniu). Oprócz adalimumabu najczęściej podawany jest ustekinumab (~34%) i infliksymab (niecałe 15%). Najnowsze leki w programie, tj. iksekizumab i sekukinumab, mają sumarycznie ok. 6%-owy udział (odpowiednio 2% i 4%). Etanercept natomiast jest podawany tylko ok. 1% pacjentów w programie.

Podczas prac nad raportem odnaleziono komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. (5) przedstawiający podsumowanie zmian w cenach wybranych substancji czynnych w przeliczeniu na 1 mg. Dane zawarte w tym raporcie potwierdzają wyniki dotyczące znaczących obniżek cen dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu zaprezentowane w tej publikacji.

Dalsze badania i aktywności ze strony decydentów zachęcające do produkcji nowych leków biopodobnych są niezbędne, aby zabezpieczyć dostęp do leków polskim pacjentom.

7. Podsumowanie

Program lekowy B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” charakteryzuje się dużą dynamiką i mnogością zmian. Analiza podstaw limitu wysokości finansowania leków w tym programie wykazała, że kluczowym czynnikiem w obniżaniu cen jest wprowadzenie tańszych leków biopodobnych. Biosymilary w tym programie przyczyniły się do spadku cen adalimumabu, infliksymabu i etanerceptu odpowiednio o 52%, 35% i 25%. Znaczące obniżki są potwierdzone przez Komunikat NFZ DGL z kwietnia 2019 r. Kolejnym czynnikiem wpływającym na ceny był koniec decyzji refundacyjnej. Powyższe czynniki miały wpływ jedynie na cenę substancji w zakresie grupy limitowej, której zmiana bezpośrednio dotyczyła i nie wpływało na obniżkę cen w pozostałych grupach w programie.

Dalsze badania oraz aktywności ze strony decydentów zachęcające do produkcji nowych leków biopodobnych są niezbędne. Wyniki i wnioski przedstawione w tej publikacji mogą być kolejnym argumentem w dyskusji na temat roli biosymilarnów w systemie ochrony zdrowia.

8. Bibliografia

1. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenia Ministra Zdrowia - lista leków refundowanych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
3. Neneman A., Adamski Z., Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. „Forum Medycyny Rodzinnej” 2009; 3, 6, 447–453
4. Augustyn A., Majcherczyk N., Raport WHC pt. „Dostęp do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.”, Nr 1/1/11/2016
5. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7394.html>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
6. Europejska Agencja Leków, Komisja Europejska: Leki biopodobne w UE. Poradnik dla pracowników służby zdrowia 2017, https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pl.pdf, Data dostępu: 23 lipca 2019 r.
7. Komisja Europejska, Co musisz wiedzieć o biopodobnych produktach leczniczych. Proces pobudzania odpowiedzialności społecznej sektora farmaceutycznego. Dostęp do leków w Europie. Informacja na temat uzgodnionego stanowiska, 2013
8. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
9. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
10. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
11. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
12. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imraldi <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imraldi>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
13. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
14. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Benepali. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benepali>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
15. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erelzi>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
16. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flixabi>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
17. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
18. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
19. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remsim>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
20. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zessly>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
21. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.

22. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
23. Ministerstwo Zdrowia, Czech M., et al., „Polityka Lekowa Państwa 2018–2022”, 2018
24. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Opracowanie nr: OT.4320.10.2019. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.
25. Leczenie Biologiczne w Łuszczycy Plackowatej - protokoły z posiedzeń. 04-06-2019. <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-łuszczycy-plackowatej-protokoły-z-posiedzen.10.html>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
26. Biuletyn Informacji Publicznej. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie 122/2019. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6106-122-2019-zlc>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
27. Wyrzucki A., Faust H., Wuttke R., et al., Assessment of a Novel Biosimilar to Stelara (Ustekinumab), a First Line Anti-Psoriatic Drug, Celerion Switzerland AG, 2018
28. <https://www.centerforbiosimilars.com/news/eye-on-pharma-neuclone-to-start-phase-1-trial-of-ustekinumab-biosimilar>, Data dostępu: 1 sierpnia 2019 r.
29. Milchert M, Fliciński J, Brzosko M. Rola biosymularów w reumatologii i innych dziedzinach medycyny. Postepy Hig Med Dosw, 2014; 68: 970-975.