



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Humira (adalimumab)
we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy
(ICD-10: L44.0)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.7.2019

Data ukończenia: 13 lutego 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o.).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
CHB	cena hurtowa brutto
CR	pełna odpowiedz
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PR	częściowa odpowiedz
PRP	łupież czerwony mieszkowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	12
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	13
6.1. Opis metodyki.....	13
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	14
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	14
6.2.2. Ocena jakości badań.....	14
6.3. Wyniki.....	14
6.3.1. Badania pierwotne	14
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	14
7. Bezpieczeństwo stosowania	15
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	17
9. Konkurencyjność cenowa	18
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	21
12. Opinie ekspertów.....	24
13. Piśmiennictwo	25
14. Załączniki.....	26
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26
14.2. Diagram selekcji badań	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 24.01.2019 r., PLD.46434.32.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań 40mg/0,8 ml
- Wnioskowane wskazanie:
 - łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 4 opakowania (8 fiolek)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań 40mg/0,8 ml we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0).

Problem zdrowotny

Łupież czerwony mieszkowy (*pityriasis rubra pilaris*– PRP) jest rzadką, niejednorodną grupą dermatoz o nieznannej etiologii. Ich wspólną cechą są ogniska przymieszkowych grudek, rumieni barwy pomarańczowoczerwonej i łupieżowate złuszczenie. PRP jest chorobą nabytą, opisywano pojedyncze przypadki rodzinne. Zmiany złuszcząco-rumieniowe początkowo dotyczą twarzy i owłosionej skóry głowy oraz rąk (rogowacenie w obrębie dłoni oraz hiperkeratoza mieszkowa na grzbietach palców), następnie szerzą się, zajmując całą skórę z pozostawieniem „rezerw”. U dorosłych obserwuje się dwa typy PRP: I klasyczny (najczęstszy) i II atypowy. Dziecięce odmiany to typ III klasyczny (ze zmianami jak u dorosłych), typ IV ograniczony i typ V dziecięcy atypowy. Od niedawna zaczęto rozpoznawać typ VI związany z zakażeniem HIV.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem uzyskano 1 opinię ekspercką. Według opinii Pani prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt, przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. PRP jest chorobą przewlekłą, nawrotowa, wymagająca przewlekłej terapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej dotyczącej pacjentów z łupieżem czerwonym mieszkowym włączono:

- 1 przegląd systematyczny: Napolitano 2018

Ponadto odnaleziono także przegląd Kromer 2018, do którego włączono prace z datą odcięcia 05.09.2017. Ze względu na to, iż wszystkie odnalezione prace w przeglądzie Kromer 2018 zostały włączone do przeglądu Napolitano 2018, a ponadto data odcięcia wyszukiwania w pracy Napolitano 2018 była bardziej aktualna (01.30.2018), zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników przeglądu Napolitano 2018 w niniejszym raporcie.

Napolitano 2018

Skuteczność

Łącznie 20 pacjentów (11 mężczyzn i 9 kobiet) było leczonych adalimumabem (9 pacjentów z typem I, 2 z typem II, 1 z typem IV i 8 z nieokreślonym typem PRP). Wszyscy pacjenci byli oporni na uprzednio stosowane terapie. Adalimumab podawano podskórnie, w większości przypadków, w dawce 80 mg w 0 tygodniu, a następnie 40 mg dwa razy w miesiącu przez kilka tygodni do kilku miesięcy. Siedmiu pacjentom jednocześnie z adalimumabem podawano inne terapie, głównie acytretynę bądź metotreksat (MTX). Średni wiek pacjentów wynosił 52 lata. W ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia kliniczną odpowiedzią na adalimumab stwierdzono u następującej liczby pacjentów: MR (ang. marked response) / CR (pełna odpowiedź) u 10 (50%) pacjentów, PR (częściowa odpowiedź) u 5 (25%) pacjentów i brak/słaba odpowiedź u 5 (25%) pacjentów. U 3 pacjentów stwierdzono nawrót choroby: u pierwszego pacjenta po 2 miesiącach od uzyskania PR; u drugiego pacjenta 3 miesiące po odstawieniu adalimumabu, jednakże po ponownym wprowadzeniu leku pacjent uzyskał PR. U trzeciego pacjenta, który uzyskał CR w 14 tygodniu nastąpił nawrót i był on poprzedzony przerwaniem fototerapii i odstawieniem steroidów.

Wnioski

Leki biologiczne są obiecującymi i użytecznymi metodami leczenia pacjentów PRP opornych na konwencjonalne terapie, niemniej jednak randomizowane badania kliniczne są niezbędne, aby lepiej ocenić ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

Bezpieczeństwo stosowania

Napolitano 2018

Skutki uboczne / nowo zdiagnozowane choroby wystąpiły u trzech pacjentów i były to działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego / zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, chłoniak grudkowy niezłośliwy i zespół wstrząsu toksycznego.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dokumencie FPI 2017 (ang. Full Prescribing Information – FPI, FDA – odpowiednik ChPL EMA) wskazano na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy

bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego (np. histoplazmozy) lub innego zakażenia oportunistycznego. Leczenie adalimumabem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku utajonej gruźlicy. W przypadku dodatniego wyniku, przed zastosowaniem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć terapię gruźlicy. Chorych należy także monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Humira pod kątem wystąpienia gruźlicy, nawet gdy w teście uzyskano wynik negatywny. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych (w tym zakończonych zgonem) u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu lekami anty-TNF. W badaniach postmarketingowych obserwowano także przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u młodzieży i młodych dorosłych z chorobami zapalnymi jelit. Przedstawione powyżej informacje są zgodne z ChPL Humira (EMA).

Podsumowanie informacji zawartych w ChPL Humira

Bardzo często ($\geq 1/10$) występujące działania niepożądane to: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, (w tym złuszcząca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy Zlecenie MZ nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Humira. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Parametr	Adalimumab		Etanercept	Infliksymab
Założenia	m.c. = 20 kg; 3 miesiące = 365,25/4 dni			
Dawkowanie	W 1 dniu - 40 mg s.c.; w 8 dniu – 20 mg s.c.; w 22 dniu – 20 mg s.c.; kontynuacja terapii – 20 mg s.c. co 2 tygodnie [§]	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień*	Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia**	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni [^]
Źródło	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ [§] / Komunikat DGL [@]	Komunikat DGL [@]	Komunikat DGL [@]
Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]	██████████	3 679,67 / 5 813,87	2 160,12	3 142,99
Koszt rocznej terapii [PLN]	-	14 193,02 / 22 424,91	3 987,91	8 381,32

[§]Na podstawie Zlecenia MZ

*Na podstawie ChPL Humira

**Na podstawie ChPL Enbrel

[^]Na podstawie ChPL Remicade – „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy.”

[#]Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

[§]Na podstawie wysokości limitu finansowania

[@]Komunikat DGL z 22.01.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-październik 2018 r

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, wg opinii prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii) populacja docelowa mogłaby liczyć 10-20 pacjentów rocznie. Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia adalimumabem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- ██████████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 36,8 / 58,1 tys. PLN do 73,6 / 116,3 tys. PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

Jako komparatory wybrano infliksymab oraz etanercept. Są one wskazywane obok adalimumabu, jako opcje terapeutyczne w przypadku niepowodzenia wcześniejszymi terapiami w powyżej opisanych pracach Roenneberg 2018 oraz Wang 2018 dotyczących leczenia PRP. Należy zaznaczyć, iż substancje te, podobnie jak adalimumab, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem oraz etanerceptem.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 14 stycznia 2019 r., znak: PLD.46434.32.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 24.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań á 40mg/0,8 ml we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0).

Produkt leczniczy Humira (adalimumab) nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Łupież czerwony mieszkowy (pityriasis rubra pilaris– PRP)

Łupież czerwony mieszkowy (*pityriasis rubra pilaris*– PRP) jest rzadką, niejednorodną grupą dermatoz o nieznannej etiologii. Ich wspólną cechą są ogniska przymieszkowych grudek, rumieni barwy pomarańczowoczerwonej i łupieżowate złuszczenie. PRP jest chorobą nabytą, opisywano pojedyncze przypadki rodzinne. Zmiany złuszcząco-rumieniowe początkowo dotyczą twarzy i owłosionej skóry głowy oraz rąk (rogowacenie w obrębie dłoni oraz hiperkeratoza mieszkowa na grzbietach palców), następnie szerzą się, zajmując całą skórę z pozostawieniem „rezew”. Świąd jest stosunkowo niewielki. Przebieg jest przewlekły, wielomiesięczny lub wieloletni, u dzieci na ogół krótszy.

Epidemiologia i patogeneza

Występują trzy szczyty zachorowań: w wieku 0–10, 11–19 i 40–60 lat. Znajduje to odzwierciedlenie w klasyfikacji tej grupy chorych. U dorosłych obserwuje się dwa typy PRP: I klasyczny (najczęstszy) i II atypowy. Dziecięce odmiany to typ III klasyczny (ze zmianami jak u dorosłych), typ IV ograniczony i typ V dziecięcy atypowy. Od niedawna zaczęto rozpoznawać typ VI związany z zakażeniem HIV. Rozpoznanie IV typu PRP opiera się wyłącznie na obrazie klinicznym i histopatologicznym, który nie ma cech znamienności, ale pozwala na różnicowanie z innymi dermatozami, co ważne – z łuszczycą. W PRP warstwa rogowa nie zawiera mikroropni Munro, natomiast występują czopy rogowe w mieszkach włosowych, hipergranuloza i nieregularny rozrost naskórka. Klinicznie PRP wyróżnia się innym typem złuszczenia (brakiem objawu świecy stearynowej) i obecnością rogowych grudek przymieszkowych na podłożu delikatnego rumienia.

Odmiana klasyczna łupieżu czerwonego mieszkowego u dorosłych stanowi 55% wszystkich przypadków choroby i charakteryzuje się nagłym początkiem oraz typowym obrazem klinicznym, czyli występowaniem przymieszkowych grudek, zajęciem dłoni i podeszw oraz występowaniem przynajmniej kilku wysepek zdrowej skóry. Choroba trwa od 2 do 5 lat. Łupież czerwony mieszkowy w postaci atypowej stanowi 5% wszystkich przypadków i charakteryzuje się powolnym początkiem, występowaniem ognisk ograniczonych, łysieniem plackowatym, a także przewlekłym przebiegiem. Odmiana klasyczna choroby u dzieci charakteryzuje się takimi samymi objawami, jak klasyczna postać schorzenia u dorosłych, jednakże ustępuje w okresie od roku do 2 lat. Klasyczna postać łupieżu czerwonego mieszkowego u dzieci stanowi 10% wszystkich przypadków. Typ ograniczony łupieżu czerwonego mieszkowego u dzieci cechuje występowanie zmian ograniczonych do lokalizacji nad stawami oraz przewlekły przebieg choroby. Ta odmiana łupieżu czerwonego mieszkowego występuje w 25% przypadków. Łupież czerwony mieszkowy w postaci atypowej stanowi 5% wszystkich przypadków i ogranicza się do dłoni i podeszw.

Obraz kliniczny

Ustalenie rozpoznania łupieżu czerwonego mieszkowego opiera się o typowe cechy kliniczne schorzenia. Pomocne jest wykonanie badania histologicznego zmienionych chorobowo tkanek. W różnicowaniu łupieżu czerwonego mieszkowego konieczne jest wykluczenie łuszczycy, głównie postaci przymieszkowej (niekiedy jedynie obraz histologiczny umożliwia odróżnienie obu jednostek chorobowych) oraz erytrokeratodermii (wykazuje podobieństwo do postaci łupieżu czerwonego mieszkowego uwarunkowanej genetycznie, różni się mieszkowym charakterem zmian i innym przebiegiem klinicznym).

Leczenie

W leczeniu łupieżu czerwonego miejscowo pewną poprawę mogą przynieść preparaty kortykosteroidowe o silnym działaniu oraz opatrunki okluzyjne. Retinoidy stanowią podstawowe leczenie np.: acytretyna w dawce 0,5 mg/kg, ale nie zawsze są skuteczne. Terapia jest długotrwała, a w jej taktce należy regularnie monitorować układ kostny i poziom trójglicerydów. Alternatywę stanowią metotreksat i cyklosporyna. U dzieci z klasyczną postacią choroby zmiany mają skłonność do ustępowania pod wpływem leczenia, często w ciągu roku, natomiast dorośli zwykle reagują na leczenie po kilku latach.

Anastazy Omulecki, Iwona Walczak-Koszela Łupież czerwony mieszkowy – typ IV młodzieńczy. Opis przypadku. Przegl Dermatol 2013, 100, 36–39\ <https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74330,lupiez-czerwony-mieszkowy> [dostęp: 13.02.2019 r.]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [Zlecenie MZ, ChPL Humira]

Nazwa handlowa, postać i dawka	Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań 40mg/0,8 ml
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: L04AB04, Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α);
Substancja czynna	adalimumab
Wnioskowane wskazanie	łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0)
Dawkowanie	- w 1 dniu - 40mg s.c. - w 8 dniu - 20mg s.c. - w 22 dniu 20mg s.c. - kontynuacja terapii 20mg s.c. co 2 tygodnie
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Planowany okres terapii, bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

[Źródło: ChPL Humira, Zlecenie MZ]

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Humira]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych (RZS)¹, • wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat, • zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych², • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych; • osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych; • łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych; • łuszczycyca u dorosłych; • łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; • ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży; • choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych; • zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży oraz dorosłych
Status leku sierociego	Nie

¹ Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana m.in. w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

² Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.
---------------------------------------	---

[Źródło: ChPL Humira]

Wskazania rejestracyjne dla leku Humira nie obejmują wskazania wynikającego ze Zlecenia MZ, tj. łupież czerwononowiczy (ICD-10: L44.0).

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-

Według opinii Pani prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt, przebieg choroby jest trudny do przewidzenia.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia³

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Przedwczesny zgon	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Według opinii Pani prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt, PRP jest to choroba przewlekła, nawrotowa, wymagająca przewlekłej terapii.

³Wg Ustawy o świadczeniach

Jakość życia pacjentów przed leczeniem**Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem**

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

Jakość życia pacjentów po leczeniu**Tabela 6. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Zdolność poruszania się	-
Samoopieka	-
Zwykłe czynności	-
Ból / dyskomfort	-
Niepokój / przygnębienie	-

Według prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt trudno jest ocenić, gdyż niewielu chorych jest leczonych tą metodą, ale piśmiennictwo wskazuje na dobre efekty.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna**6.1. Opis metodyki**

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 1.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowały i zaimplementowały w ww. bazach 2 osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z łupieżem czerwonym mieszkowym	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Humira (adalimumab)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne i niesystematyczne randomizowane badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia; prace pogładowe;
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; publikacje dostępne w pełnym tekście. 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia; badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; opisy pojedynczych przypadków

Selekcję badań wykonywało 3 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, przy uwzględnieniu podanych powyżej kryteriów selekcji, do analizy głównej dotyczącej pacjentów z łupieżem czerwonym mieszkowym włączono:

- 1 przegląd systematyczny: Napolitano 2018

Ponadto odnaleziono także przegląd Kromer 2018, do którego włączono prace z datą odcięcia 05.09.2017. Ze względu na to, iż wszystkie odnalezione prace w przeglądzie Kromer 2018 zostały włączone do przeglądu Napolitano 2018, a ponadto data odcięcia wyszukiwania w pracy Napolitano 2018 była bardziej aktualna (01.30.2018), zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników przeglądu Napolitano 2018 w niniejszym raporcie.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Napolitano 2018 <u>Źródło finansowania:</u> RC 2017-1.2-CRI Rare, Ministerstwo Zdrowia, Włochy	Cel: Ocena wykorzystania terapii biologicznych w leczeniu pacjentów z łupieżem czerwonym mieszkowym (PRP). Rodzaj badania: przegląd systematyczny w bazach Pubmed i "clinicaltrial.gov" od 01.01.1999 do 01/30/2018 Interwencja: leki biologiczne stosowane w leczeniu PRP w tym preparaty anty-TNF takie jak: infliksymab, etanercept, adalimumab, ustekinumab i sekukinumab	Kryteria włączenia: Pacjenci z PRP Kryteria wyłączenia: Brak Liczba pacjentów: 20 pacjentów (19 pacjentów powyżej 18 r.ż., 1 pacjent <18 r.ż.), opornych na uprzednio stosowane terapie, leczonych adalimumabem (9 pacjentów z typem I, 2 z typem II, 1 z typem IV i 8 z nieokreślonym typem PRP).	-

PRP- (ang. Pityriasis rubra pilaris) łupież czerwony mieszkowy, MTX-metotretksat

6.2.2. Ocena jakości badań

Ograniczenia jakości badań:

- Nie odnaleziono badań dot. pacjentów pediatrycznych z łupieżem czerwonym mieszkowym. W odnalezionym przeglądzie włączono jeden opis przypadku pacjenta w wieku 17 lat. Pozostałe włączone prace dotyczyły pacjentów powyżej 18 r.ż.
- Badania włączone do przeglądu głównie dotyczyły opisów przypadku.
- W badaniach włączonych do przeglądu pacjenci stosowali różne dawki adalimumabu, także terapie stosowane uprzednio (przed zastosowaniem adalimumabu), okres trwania choroby, okres obserwacji, szczegółowy schemat terapeutyczny leczenia były różne dla różnych badań/opisów przypadków.

6.3 Wyniki

6.3.1. Badania pierwotne

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Napolitano 2018

Skuteczność

Łącznie 20 pacjentów (11 mężczyzn i 9 kobiet) było leczonych adalimumabem (9 pacjentów z typem I, 2 z typem II, 1 z typem IV i 8 z nieokreślonym typem PRP). Wszyscy pacjenci byli oporni na uprzednio stosowane terapie. Adalimumab podawano podskórnym, w większości przypadków, w dawce 80 mg w 0 tygodniu, a następnie 40 mg dwa razy w miesiącu przez kilka tygodni do kilku miesięcy. Siedmiu pacjentom jednocześnie z adalimumabem podawano inne terapie, głównie acytretynę bądź metotretksat (MTX). Średni wiek pacjentów wynosił 52 lata.

W ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia kliniczną odpowiedzią na adalimumab stwierdzono u następującej liczby pacjentów: MR (ang. marked response) / CR (pełna odpowiedź) u 10 (50%) pacjentów, PR (częściowa odpowiedź) u 5 (25%) pacjentów i brak/słaba odpowiedź u 5 (25%) pacjentów. U 3 pacjentów stwierdzono nawrót choroby: u pierwszego pacjenta po 2 miesiącach od uzyskania PR; u drugiego pacjenta 3 miesiące po odstawieniu adalimumabu, jednakże po ponownym wprowadzeniu leku pacjent uzyskał PR. U trzeciego pacjenta, który uzyskał CR w 14 tygodniu nastąpił nawrót i był on poprzedzony przerwaniem fototerapii i odstawieniem steroidów.

Tabela 9. Efektywność adalimumabu w badaniach włączonych do przeglądu

Badanie	Wiek/płeć	Odpowiedz na leczenie
Walling et al. 2009	72/M	MR/CR w 8-32 tygodniu
O’Kane et al. 2010	24/M	CR w 4 tygodniu
Schreml et al. 2010	72/M	CR w 4 tygodniu
Zhang et al. 2010	24/K	PR w 4 tygodniu CR w 4 miesiącu
Schmitt et al. 2011	74/K	PR w 2 miesiącu, następane nawrót choroby
Ivanova et al. 2012	37/K	CR w 4 tygodniu, nawrót w 14 tygodniu po odstawieniu NB-UVB i sterydów, CR w 16 tygodniu (po reintrodukcji leczenia)
Wassef et al. 2012	62/M	CR w 3 miesiącu
Chiu et al. 2013	24/K	PR w 2 tygodniu, nawrót w 3 miesiącu po przerwaniu leczenia, PR po wdrożeniu leczenia
Vujic et al. 2013	66/K	Brak
	66/K	Brak nawrotu po CR uzyskanym w wyniku zastosowania infliksymabu
Brooke Eastham et al. 2014	56/K	PR w 6 tygodniu
Bravo et al. 2014	51/M	MR/CR w 4 tygodniu
Marrouche et al. 2014	66/M	P/N
Kim et al. 2015	17/M	CR w 4 tygodniu
Di Lernia et al. 2015	29/K	brak
Kitayama et al. 2017	59/M	PR
Dhonncha et al. 2017	52/M	PR w 3 miesiącu
Maloney et al. 2017	56/M	MR/CR w 1-8 tygodniu
	66K	brak
	68M	brak

K-kobieta, M- mężczyzna, MR (ang. marked response), CR- pełna odpowiedz, PR- częściowa odpowiedz P/N -brak/słaba odpowiedz, NB-UVB- wąskie pasmo promieniowania ultrafioletowego B

Wnioski

Leki biologiczne są obiecującymi i użytecznymi metodami leczenia pacjentów PRP opornych na konwencjonalne terapie, niemniej jednak randomizowane badania kliniczne są niezbędne, aby lepiej ocenić ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa na podstawie badań

Napolitano 2018

Skutki uboczne / nowo zdiagnozowane choroby wystąpiły u trzech pacjentów i były to działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego / zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, grudkowy chłoniak niezrębny (NH) i zespół wstrząsu toksycznego.

Tabela 10. Profil bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do przeglądu

Badanie	Zdarzenia niepożądane
Walling et al. 2009	brak
O’Kane et al. 2010	-
Schreml et al. 2010	brak
Zhang et al. 2010	-
Schmitt et al. 2011	Zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe, podwyższone aktywności enzymów wątrobowych
Ivanova et al. 2012	-
Wassef et al. 2012	-
Chiu et al. 2013	-
Vujic et al. 2013	-
Brooke Eastham et al. 2014	-
Bravo et al. 2014	-
Marrouche et al. 2014	-
Kim et al. 2015	-
Di Lernia et al. 2015	-
Kitayama et al. 2017	-
Dhonncha et al. 2017	grudkowy chłoniak niezrębny w 18 miesiącu
Maloney et al. 2017	-
	zespół wstrząsu toksycznego w 12 tygodniu
	-

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dokumencie FPI 2017 (ang. Full Prescribing Information – FPI, FDA – odpowiednik ChPL EMA) wskazano na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego (np. histoplazmozy) lub innego zakażenia oportunistycznego. Leczenie adalimumabem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku utajonej gruźlicy. W przypadku dodatniego wyniku, przed zastosowaniem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć terapię gruźlicy. Chorych należy także monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Humira pod kątem wystąpienia gruźlicy, nawet gdy w teście uzyskano wynik negatywny. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych (w tym zakończonych zgonem) u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu lekami anty-TNF. W badaniach postmarketingowych obserwowano także przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u młodzieży i młodych dorosłych z chorobami zapalnymi jelit. Przedstawione powyżej informacje są zgodne z ChPL Humira (EMA).

Źródło: <https://www.rxabbvie.com/pdf/humira.pdf> [dostęp w dniu 7.02.2019].

Podsumowanie informacji zawartych w ChPL Humira

Bardzo często ($\geq 1/10$) występujące działania niepożądane to: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp w dniu 7.02.2019].

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy Zlecenie MZ nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Humira. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. (poz. 123) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r. produkt leczniczy Humira (adalimumab) jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.32. „Leczenie Choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”
- 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 Ciężkiej, Aktywnej Postaci Zesztywniającego Zapalenia Stawów Kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”
- B.47. „Leczenie Umiarkowanej i Ciężkiej Postaci Łuszczycy Plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Humira (adalimumab), zarówno w postaci amp.-strz. oraz fiołki wg Obwieszczenia MZ wynosi 4 363,63 PLN, natomiast wysokość limitu finansowania dla ww. preparatów wynosi 2 102,67 PLN. Na liście leków refundowanych umieszczony został, od 01.01.2019 r., preparat Imraldi (adalimumab), w postaci roztworu do wstrzykiwań w amp.-strz. oraz wstrzykiwacza, o takiej samej zawartości adalimumabu w opakowaniu co preparat Humira, którego cena hurtowa brutto oraz wysokość limitu finansowania są jednakowe i wynoszą 2 102,67 PLN.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono informację, iż do obrotu w Polsce zostały dopuszczone leki biopodobne preparatu Humira tj.: Amgevita, Cyltezo, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Solymbic. Nie odnaleziono informacji na temat ceny ww. preparatów.

Wg komunikatu DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, za styczeń-październik 2018 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację adalimumabu, średni, ważony ilością zrefundowanych opakowań leku, koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Humira wyniosła 3 322.21 PLN. Dane NFZ dot. refundacji w 2018 r., tym samym nie jest możliwe oszacowanie rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację leku Imraldi, gdyż lek ten został objęty refundacją od 01.01.2019 r.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. (poz. 123) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r. brak jest leków biologicznych refundowanych w omawianym wskazaniu. Produkt leczniczy Humira w rozpatrywanym wskazaniu nie był przedmiotem oceny Agencji.

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych prac, w których omówiono sposób postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów cierpiących na łupież czerwony mieszkowy przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukanymi publikacjami obok adalimumabu w leczeniu PRP stosuje się infliksymab oraz etanercept.

Przedstawiony w Zleceniu MZ 3-miesięczny koszt wnioskowanej terapii dotyczy 4 opak. (8 fiołek) preparatu Humira o mocy 40 mg / 0,8 ml wynosi ██████████; wiek pacjenta wynosi 8 lat i 9 miesięcy oraz przedstawiono dawkowanie leku zgodne z postępowaniem dla pacjentów pediatrycznych < 30 kg m.c. (w szacunkach przyjęto, iż waga pacjenta wynosi 20 kg).

Oszacowania kosztu adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ, Komunikatu DGL na marzec 2018 r. oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Przyjęto dawkowanie zgodne z tym stosowanym w łuszczycy w populacji pediatrycznej za pracą Wang 2018.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii. Założono także, iż podczas przygotowania leków nie będzie

dochodziło do strat związanych z odmierzaniem dokładnej dawki leku dla pacjenta. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych

Parametr	Adalimumab		Etanercept	Infliksymab
Założenia	m.c. = 20 kg; 3 miesiące = 365,25/4 dni			
Dawkowanie	W 1 dniu - 40 mg s.c.; w 8 dniu – 20 mg s.c.; w 22 dniu – 20 mg s.c.; kontynuacja terapii – 20 mg s.c. co 2 tygodnie [§]	Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień*	Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia**	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni [^]
Źródło	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ [§] / Komunikat DGL [@]	Komunikat DGL [@]	Komunikat DGL [@]
Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]	████████	3 679,67 / 5 813,87	2 160,12	3 142,99
Koszt rocznej terapii [PLN]	-	14 193,02 / 22 424,91	3 987,91	8 381,32

[§]Na podstawie Zlecenia MZ

*Na podstawie ChPL Humira

**Na podstawie ChPL Enbrel

[^]Na podstawie ChPL Remicade – „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy.”

[#]Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

[§]Na podstawie wysokości limitu finansowania

[@]Komunikat DGL z 22.01.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-październik 2018 r

Dodatkowo oszacowano 3-miesięczny koszt terapii adalimumabem uwzględniając cenę hurtową brutto (CHB) preparatu Humira z Obwieszczenia MZ oraz dawkowanie z ChPL Humira zgodne z tym stosowanym w łuszczycy za pracą Wang 2018. 3-miesięczny koszt terapii adalimumabem na podstawie CHB wynosi – 7 636.35 PLN. Wyższy koszt terapii adalimumabem uwzględniony w Zleceniu MZ wynika z założenia, iż podczas przygotowania leków będzie dochodziło do strat związanych z odmierzaniem lub przez uwzględnienie kosztu leku Humira w dawce po 20 mg w opak. – szczegółowych danych nie przedstawiono w Zleceniu MZ.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, wg opinii prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii) populacja docelowa mogłaby liczyć 10-20 pacjentów rocznie. Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość			
	Adalimumab		Etanercept	Infl ksymbab
Substancja czynna				
Źródło	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ [§] / Komunikat DGL [®]	Komunikat DGL [®]	Komun kat DGL [®]
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = 10* [tys. PLN]	123,3	36,8 / 58,1	21,6	31,4
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = 20* [tys. PLN]	246.6	73.6 / 116.3	43.2	62.9
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 10* [tys. PLN]	-	141.9 / 224.2	39.9	83.8
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 20* [tys. PLN]	-	283.9 / 448.5	79.8	167.6

*Na podstawie zakresu wielkości populacji docelowej wskazanej przez eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii)

[#]Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

[§]Na podstawie wysokości limitu finansowania

[®]Komunikat DGL z 22.01.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-październik 2018 r

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia adalimumabem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- [REDAKTOWANE] (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 36,8 / 58,1 tys. PLN do 73.6 / 116.3 tys. PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: pityriasis rubra pilaris)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- British Association of Dermatologists (BAD);
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD);
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV);
- European Society for Dermatological Research (ESDR);
- American Academy of Dermatology (AAD);
- International League of Dermatological Societies (ILDS).

Wyszukiwanie przeprowadzono 05-06.02.2019 r. Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych dotyczących leczenia omawianej jednostki chorobowej.

W toku przeprowadzania przeglądu systematycznego odnaleziono dwie prace (Wang 2018, Roenneberg 2018) o znamionach przeglądu systematycznego, w których omówiono sposób postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów cierpiących na łupież czerwony mieszkowy. W obydwu pracach nie odniesiono się do leczenia omawianej choroby w populacji pediatrycznej. Wszystkie publikacje włączone do ww. dwóch prac zostały również włączone do przeglądu systematycznego Napolitano 2018, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 6 „Skuteczność kliniczna i praktyczna” i rozdziale 7 „Bezpieczeństwo stosowania” niniejszego opracowania. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych pracach przedstawiono poniżej.

Wang 2018

W publikacji przedstawiono opisowy przegląd klinicznych cech, patogenezę, cech histologicznych i leczenia łupieżu czerwonego mieszkowego PRP (ang. pityriasis rubra pilaris). Publikacje włączone do pracy zidentyfikowano poprzez przeszukanie baz danych PubMed, EMBASE i MEDLINE przy użyciu hasła: "Pityriasis Rubra Pilaris" w tytule artykułów. Uwzględniono jedynie artykuły opublikowane od 1 stycznia 1990 r. do 30 września 2017 r., w języku angielskim; Wykluczono streszczenia z konferencji. Zidentyfikowano i zrecenzowano łącznie 286 artykułów. Wybrane publikacje sprzed 1990 r. zostały również uwzględnione. Autorzy pracy nie otrzymali zewnętrznego wsparcia finansowego.

Terapia – leki biologiczne

Leki biologiczne są coraz częściej stosowane w leczeniu PRP. Chociaż ich stosowanie było w przeważającej mierze w raportowane w terapii odpornego na leczenie PRP, opublikowano kilka doniesień na temat wykorzystania leków biologicznych jako leczenia pierwszego rzutu, w tym w przypadkach, w których inne leczenie systemowe było przeciwwskazane. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α), ustekinumab i ostatnio, secukinumab, były stosowane w leczeniu PRP w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub retinoidami.

Inhibitory TNF- α

Przegląd literatury wykazał, że infliksymab jest najczęściej raportowaną substancją stosowaną do tej pory w leczeniu PRP. W sumie 39 pacjentów leczono infliksymabem (31 z typem I, jeden pacjent z typem II, dwoje z PRP typu III, niesprecyzowanym u 5 pacjentów), w tym pojedynczy przypadek niepowodzenia leczenia. Większość przypadków wskazuje na uzyskiwanie odpowiedzi klinicznej w ciągu 1-6 tygodni. Dwa odrębne serie przypadków obejmujące w sumie siedmiu pacjentów nie wykazały występowania nawrotów choroby po zaprzestaniu leczenia. Dwóch pacjentów zostało przeniesionych na terapię etanerceptem lub adalimumabem, z utrzymaniem odpowiedzi klinicznej. Paradoksalnie opisano zmiany przypominające PRP po terapii infliksymabem w przypadku zespołu Takayasu.

Kolejnym najczęściej używanym lekiem jest etanercept. W piśmiennictwie opisano ogółem 15 pacjentów (dziesięć z typem I, dwóch z typem II, jeden z typem III i jeden z PRP typu V, nie sprecyzowano typu u jednego pacjenta),

w tym dwa przypadki oporności na leczenie. U większość pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, wystąpiła ona w ciągu 6-8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Wystąpiły trzy udokumentowane przypadki nawrotu - od 1 do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Stosowanie adalimumabu odnotowano w leczeniu 13 pacjentów (dziesięć z typem I, jeden z typem II i jeden z PRP typu III, nie sprecyzowano typu u jednego pacjenta), w tym dwa przypadki niepowodzenia leczenia. Wśród osób odpowiadających na leczenie poprawę kliniczną obserwowano w ciągu 1-6 tygodni. Nie było wystarczających danych z poszczególnych raportów na temat ryzyka nawrotu związanego z zaprzestaniem leczenia.

Niepowodzenie leczenia pojedynczym inhibitorem TNF- α nie wyklucza wtórnej odpowiedzi na inne środki w obrębie tej samej klasy. Kim i in. i Chiu i in. każdy zgłosił po jednym pacjencie, który odpowiedział na leczenie adalimumabem pomimo wcześniejszego niepowodzenia leczenia etanerceptem.

Opcje leczenia łupieżu czerwonego mieszkowego - leki biologiczne [LoE=4]:*

- Większość stosuje się w opornym PRP, jednakże niewiele doniesień wskazuje także na użycie leków biologicznych jako leczenie pierwszego rzutu;
- najwięcej dowodów istnieje na temat zastosowania infliksymabu;
- niepowodzenie leczenia jednym lekiem biologicznym nie wyklucza odpowiedzi na inne czynniki w obrębie tej samej klasy;
- leki biologiczne mogą być kojarzone z metotreksatem lub retinoidami;
- Dawkowanie tożsame z tym stosowanym w łuszczycy:
 - infliksymab (dożylnie) - 5 mg/kg m.c. w tyg. 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodniowo;
 - etanercept (podskórnie) – 50 mg tygodniowo;
 - adalimumab (podskórnie) 80 mg w dniu 0, 40 mg 7 dnia, następnie co 2 tygodnie;
 - ustekinumab (podskórnie) m. c. \leq 100 kg – 45 mg w tyg. 0 i 4 a następnie co 12 tyg., m.c. $>$ 100 kg – 90 mg w tyg. 0 i 4 a następnie co 12 tyg.;
 - sekukinumab (podskórnie) – 150 mg lub 300 mg w tyg. 0, 1, 2, 3, i 4, a następnie co 4 tyg.

*Na podstawie "The Oxford 2011 Levels of Evidence", kategoria: 1 – N-of-1 randomizowane badania lub przeglądy systematyczne randomizowanych badań, 2 – randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne, 3 – nierandomizowane badanie kontrolowane kohortowe/ badanie follow-up, 4 – opisy przypadków lub badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną, 5 – wnioskowanie oparte na mechanizmie działania.

Roenneberg 2018

W pracy wykorzystano algorytmy opracowane w leczeniu łuszczycy i wyprysku atopowego oraz zebrano najnowsze informacje na temat patogenez, diagnozy i doświadczenia w leczeniu PRP. Innowacyjnym zamiarem tej oceny było opracowanie ustrukturyzowanego algorytmu do leczenia PRP, który powinien być rozwijany w przyszłości. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie literatury w bazie danych PUBMED. Termin "pityriasis rubra pilaris" został wykorzystany do zidentyfikowania wszystkich istotnych artykułów.

Leczenie

Brak jest ustalonego algorytmu leczenia PRP, a rozwój algorytmu będzie wynikiem doświadczenia klinicznego, małych serii przypadków i opisów przypadków, ponieważ nie opublikowano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dot. leczenia PRP. Prawie wszystkie opublikowane dowody dotyczą PRP typu I, podczas gdy doświadczenie w leczeniu innych klinicznych typów PRP jest wciąż niewielkie i należy je zdobyć. Ponieważ PRP jest rzadką chorobą i może wystąpić spontaniczna remisja, oparta na dowodach ocena wartości terapeutycznej jest trudna i wymagałaby wielośrodkowych badań.

Leki biologiczne

Ponieważ PRP i łuszczycy mają pewne wspólne cechy kliniczne i histologiczne, a leki biologiczne, takie jak przeciwciała hamujące TNF- α , IL-12 / IL-23p40, IL-17A zostały zatwierdzone do leczenia łuszczycy, te środki biologiczne stały się opcją terapeutyczną w leczeniu PRP, która jest coraz częściej wybierana.

Infliksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże prozapalną cytokinę TNF- α i może również odgrywać kluczową rolę w rozwoju PRP. Przy pierwszym udokumentowanym zastosowaniu infliksymabu, jako leczenia PRP, przez Drosou et al. w 2003 r. uzyskano odpowiedź kliniczną poniżej 75% w ciągu 3 dni

do 2 tygodni po pierwszej infuzji infliksymabu, stosując dawkę 5 mg / kg m.c. Na podstawie kilku opisów przypadków, małych serii przypadków i przeglądów piśmiennictwa, szczególnie w ciężkich przypadkach PRP lub gdy inne opcje terapeutyczne już nie przyniosły żadnych korzyści, raportuje się, iż infliksymab jest skutecznym leczeniem alternatywnym. Ponadto połączenie infliksymabu z metotreksatem lub acytretyną zostało opisane jako dodatkowa opcja terapeutyczna. Zgodnie z systematycznym przeglądem piśmiennictwa Petrof i wsp., najlepsze doświadczenia spośród wszystkich inhibitorów TNF- α w PRP istnieją dla infliksymabu w połączeniu z acytretyną, z połową pacjentów, którzy otrzymali infliksymab wykazujących całkowitą odpowiedź na leczenie. Imponująco, wszystkie te przypadki były odporne na inne terapie. Do chwili obecnej istnieje jeden raport dotyczący pacjenta z PRP typu I, który nie reagował na schemat leczenia acytretyną w dawce 50 mg na dobę w połączeniu z czterema infuzjami infliksymabu w dawce 5 mg / kg m.c. Wyniki te różnią się od efektów leczenia 33 pacjentów z PRP typu I, których z powodzeniem leczono infliksymabem w dawce 5 mg / kg m.c. w różnych odstępach czasu. Co najmniej 14 z tych pacjentów było dodatkowo leczonych acytretyną, cyklosporyną, metotreksatem, UVB lub ogólnoustrojowymi lub miejscowymi glikokortykosteroidami. Jednak należy pamiętać, że zgłaszanie pozytywnych wyników zawsze jest możliwym źródłem błędów systematycznych.

Także etanercept jest lekiem biologicznym, który działa jako receptor i wiąże zarówno TNF- α , jak i TNF- β , czyniąc TNF biologicznie nieaktywnym. Do chwili obecnej zgłoszono 16 pacjentów z PRP leczonych etanerceptem. Pacjenci ci byli leczeni dawką 25-50 mg dwa razy w tygodniu, i co najmniej 7 z nich miało leczenie etanerceptem skojarzone z acytretyną, metotreksatem lub UVA1. Jednak u dwóch z czterech pacjentów opisanych przez Garcovich i wsp. nastąpił nawrót choroby podczas leczenia lub obserwacji, pomimo leczenia skojarzonego etanerceptem i acytretyną oraz u jednego z 4 pacjentów leczonych przez Eastham et al. osiągnięto jedynie częściową odpowiedź kliniczną. Kim i in. niedawno donieśli o 17-letnim chłopcu z 13-letnią historią PRP, który nie odpowiadał na etanercept w dawce 50 mg tygodniowo podawanym przez 3 miesiące, ale objawy ustąpiły u tego pacjenta po czwartym tygodniu terapii adalimumabem. Podobny przypadek 24-letniej kobiety z PRP i zapaleniem wielostawowym został już opublikowany w 2013 roku.

Adalimumab jest monoklonalnym przeciwciałem IgG-1 o wysokim powinowactwie do ludzkiego TNF. W 2009 i 2010 r. Walling and Swick i Schreml et al. odpowiednio przedstawili dwóch pacjentów, u których prawie całkowicie ustąpiły objawy. Dalsze opisy przypadków i serie przypadków były zgodne z tymi raportami. Według wiedzy autorów, raporty 8 pacjentów, u których objawy ustąpiły, można znaleźć w literaturze. Udowodniono, że terapia adalimumabem zakończyła się powodzeniem, nawet jeśli została podana jako kolejna linia terapii z powodu wcześniejszych nieskutecznych terapii miejscowych i systemowych (z użyciem retinoidów i terapii UV). Inne doniesienia wskazywały na niepowodzenie lub tylko częściową odpowiedź na tę terapię u pacjentów z PRP typu I nawet po połączeniu adalimumabu z cyklosporyną.

Algorytm leczenia (przedstawiono informacje dot. leczenia biologicznego)

Jeżeli pacjenci nie reagują na retinoidy układowe lub zastosowanie terapii retinoidami jest przeciwwskazane, metotreksat (lub w przypadku przeciwwskazań, inne terapie immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub azatiopryna) powinien być traktowany jako leczenie systemowe drugiego rzutu. Ponowna ocena powinna nastąpić po upływie nie więcej niż 12 tygodni. W przypadku, gdy nie można udokumentować żadnej wyraźnej odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć zastosowanie leków biologicznych. Większości raportów podkreśla wyraźne lub całkowite ustąpienie PRP u pacjentów w ciągu kilku tygodni. Czasami korzystne okazało się wspólne przyjmowanie leków biologicznych z retinoidami układowymi lub lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat lub cyklosporyna.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparatory wybrano infliksymab oraz etanercept. Są one wskazywane obok adalimumabu, jako opcje terapeutyczne w przypadku niepowodzenia wcześniejszymi terapiami w powyżej opisanych pracach Roenneberg 2018 oraz Wang 2018 dotyczących leczenia PRP. Należy zaznaczyć, iż substancje te, podobnie jak adalimumab, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem oraz etanerceptem.

Założono, że zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	-leczenie miejscowe - acytretyna, izotretynoina - metotreksat - PUVA/re-PUVA, UVB
Technologia najtańsza	- fototerapie - metotreksat
Technologia najskuteczniejsza	- acytretyna: najwięcej doświadczeń klinicznych
Technologia rekomendowana	- acytretyna - PUVA - MTX
Skuteczność praktyczna	Niewielu chorych uniemożliwia ocenę skuteczności w %. Metotreksat – uznaje się skuteczność rzędu 39%
Rokowania pacjentów	Rokowania raczej dobre. Choroba może trwać wiele miesięcy, ale zazwyczaj dochodzi do remisji klinicznej.
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	Rumień, świąd, widoczne zmiany
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	50%

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

Kromer 2018 Kromer C, Sabat R2., Celis D, Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Dec 6. doi: 10.1111/ddg.13718.

Napolitano 2018 Napolitano M, Abeni D, Didona B. Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: A review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79(2):353-359.e11.

Pozostałe publikacje

ChPL Enbrel Charakterystyka Produktu leczniczego Enbrel https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.02.2019 r.]

ChPL Humira Charakterystyka Produktu leczniczego Humira https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.02.2019 r.]

ChPL Remicade Charakterystyka Produktu leczniczego Remicade https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.02.2019 r.]

Komunikat DGL Komun kat DGL z 22.01.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-październik 2018 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl,7280.html [dostęp 12.02.2019 r.]

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r.;

Roenneberg 2018 Roenneberg S, Biedermann T. Pityriasis rubra pilaris: algorithms for diagnosis and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32(6):889-898.

The Oxford 2011 Levels of Evidence OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Accessed 15 Dec 2017.

Wang 2018 Wang D, Chong VC, Chong WS, Oon HH. A Review on Pityriasis Rubra Pilaris. Am J Clin Dermatol. 2018 Jun;19(3):377-390.

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2019)

Search	Query	Items found
#10	Search (((Pityriasis Rubra Pilaris[Title/Abstract] OR "Pityriasis Rubra Pilaris"[Mesh])) AND (((adalimumab[Title/Abstract] OR Humira[Title/Abstract] OR Adalimumab-adbm[Title/Abstract] OR Amjevita[Title/Abstract] OR Adalimumab-atto[Title/Abstract] OR Cyltezo[Title/Abstract] OR D2E7 Antibody[Title/Abstract] OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]))) OR "Adalimumab"[Mesh])	16
#9	Search ((adalimumab[Title/Abstract] OR Humira[Title/Abstract] OR Adalimumab-adbm[Title/Abstract] OR Amjevita[Title/Abstract] OR Adalimumab-atto[Title/Abstract] OR Cyltezo[Title/Abstract] OR D2E7 Antibody[Title/Abstract] OR Antibody, D2E7[Title/Abstract])) OR "Adalimumab"[Mesh]	7192
#8	Search (adalimumab[Title/Abstract] OR Humira[Title/Abstract] OR Adalimumab-adbm[Title/Abstract] OR Amjevita[Title/Abstract] OR Adalimumab-atto[Title/Abstract] OR Cyltezo[Title/Abstract] OR D2E7 Antibody[Title/Abstract] OR Antibody, D2E7[Title/Abstract])	5998
#7	Search "Adalimumab"[Mesh]	4533
#5	Search (Pityriasis Rubra Pilaris[Title/Abstract] OR "Pityriasis Rubra Pilaris"[Mesh])	783
#4	Search Pityriasis Rubra Pilaris[Title/Abstract]	666
#3	Search "Pityriasis Rubra Pilaris"[Mesh]	612

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 30.01.2019)

	Searches	Results
1	exp pityriasis rubra pilaris/	866
2	Pityriasis Rubra Pilaris.ab,kw,ti.	640
3	1 or 2	917
4	exp adalimumab/	28919
5	(adalimumab or Humira or Adalimumab-adbm or Amjevita or Adalimumab-atto or Cyltezo or D2E7 Antibody or Antibody, D2E7).ab,kw,ti.	15783
6	4 or 5	29522
7	3 and 6	74

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 30.01.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Pityriasis Rubra Pilaris] explode all trees	3
#2	(Pityriasis Rubra Pilaris):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#3	#1 or #2	8
#4	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	528
#5	(adalimumab OR Humira OR Adalimumab-adbm OR Amjevita OR Adalimumab-atto OR Cyltezo OR D2E7 Antibody OR Antibody, D2E7):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1973
#6	#4 or #5	1973
#7	#3 and #6	0

14.2. Diagram selekcji badań

