



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Humira (adalimumab)**  
we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew  
(ICD-10: L40.3)  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych  
**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.13.2019

Data ukończenia: 27 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

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>CHB</b>                    | cena hurtowa brutto  |
| <b>EMA</b>                    | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)   |
| <b>FDA</b>                    | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)  |
| <b>ICD-10</b>                 | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)                             |
| <b>Komparator</b>             | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej   |
| <b>Lek</b>                    | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211)  |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>PP</b>                     | łuszczyca dłoni i stóp (ang. palmoplantar psoriasis)   |
| <b>PPP</b>                    | łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ang. palmoplantar pustulosis)  |
| <b>HPP</b>                    | hiperkeratyczna łuszczyca dłoni i stóp (ang. hyperkeratotic palmoplantar psoriasis)  |
| <b>RCT</b>                    | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)  |
| <b>Technologia</b>            | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)   |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | 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.) |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | 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.)                             |
| <b>WLF</b>                    | wysokość limitu finansowania   |

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Podsumowanie .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>4. Problem decyzyjny .....</b>   | <b>12</b> |
| 4.1. Problem zdrowotny.....   | 12        |
| 4.2. Technologia wnioskowana .....  | 13        |
| 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....   | 13        |
| 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....   | 14        |
| <b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>                                      | <b>15</b> |
| <b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>  | <b>16</b> |
| 6.1. Opis metodyki.....   | 16        |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....  | 17        |
| 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....   | 17        |
| 6.2.2. Ocena jakości badań.....   | 17        |
| 6.3. Wyniki.....  | 17        |
| 6.3.1. Badania pierwotne i wtórne .....   | 17        |
| 6.3.1.1. Analiza skuteczności.....  | 17        |
| <b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>   | <b>22</b> |
| <b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b> | <b>25</b> |
| <b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>     | <b>26</b> |
| <b>12. Opinie ekspertów.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>13. Piśmiennictwo .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>14. Załączniki.....</b>  | <b>31</b> |
| 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....   | 31        |
| 14.2. Diagram selekcji badań .....  | 32        |

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 06.02.2019 r., PLD.46434.5683.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań 40mg/0,8 ml
- Wnioskowane wskazanie:
  - łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3)

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:

██████████ / 6 ampułkostrzykawek

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań 40mg/0,8 ml we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3).

### Problem zdrowotny

Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (ang. palmoplantar pustulosis – PPP) to jedna z rzadziej spotykanych postaci łuszczycy.

Kobiety stanowią około 90% wszystkich pacjentów z PPP. Choroba typowo rozpoczyna się w piątej bądź w szóstej dekadzie życia. Na ogół nie obserwuje się zmian u dzieci. Podobnie jak w łuszczycy, czynnikami wyzwalającymi mogą być infekcje, a w mniejszym stopniu stres. Rola przewlekłych ognisk zapalnych jest kontrowersyjna, gdyż ich usunięcie nie zawsze wpływa na przebieg choroby. Niektórzy autorzy uważają jednak, że ogniskowe infekcje (gardła, zatok, zębów) są podstawowym czynnikiem wyzwalającym lub zaostrzającym zmiany. Charakterystyczny dla PPP wydaje się związek z paleniem papierosów.

Zmiany umiejscawiają się najczęściej na stopach, rzadziej na stopach i dłoniach, a najrzadziej na samych powierzchniach dłoniowych rąk. W obrębie stóp zajmują przede wszystkim śródstopie, ale mogą również szerzyć się na ich boczne powierzchnie, zwłaszcza na pięty, natomiast bardzo rzadko zajmują przodostopie i powierzchnie palców. W obrębie rąk wykwity lokalizują się najczęściej w okolicy kłębu kciuka, rzadziej w pośrodkowej części powierzchni dłoniowej, a najrzadziej zajmują powierzchnię dystalną. Charakterystyczna jest bardzo częsta symetria ognisk. Wykwitami podstawowymi są krostki, jednak ze względu na umiejscowienie w okolicach pozbawionych mieszków włosowych nie przybierają one kształtu stożkowatego, charakterystycznego dla krostek w innych lokalizacjach. Najczęściej obserwuje się kilkumilimetrowej lub kilkunastomilimetrowej wielkości pęcherzyki wypełnione treścią ropną.

Lekami drugiego rzutu w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp pozostają leki biologiczne, w tym alefacept, adalimumab, etanercept i infliksymab. Dane z piśmiennictwa wskazują na porównywalną skuteczność stosowanych leków. Autorzy zwracają również uwagę na doniesienia dotyczące skuteczności terapii złożonej z antagonistów TNF $\alpha$  i metotreksatu. Ponadto dostępne są opisy przypadków wskazujące na skuteczność jednoczesnego stosowania etanerceptu, acytretyny i miejscowych glikokortykosteroidów.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek 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. PPP jest chorobą przewlekłą, nawrotową, wymagającą przewlekłej terapii.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy głównej dotyczącej pacjentów z łuszczyką krostkową dłoni i podeszew włączono: 1 przegląd systematyczny: Sanchez 2017 oraz 5 opisów przypadków: Alvarez 2011, Bogaards 2016, Garraud 2016, Ohashi 2016, Yawalkar 2009.

#### Sanchez 2017

- Hiperkeratyczna łuszczyca dłoni i stóp

Odnaleziono 1 badanie RCT, podwójnie zaślepienie Leonardi 2011. W badaniu adalimumab był podawany podskórnym w dawce 80 mg w 0 tygodniu, następnie 40 mg co 2 tygodnie. Kontrolę stanowili pacjenci przyjmujący placebo. W badaniu 30,6% pacjentów z hiperkeratycznym PP leczonych adalimumabem osiągnęła w globalnej ocenie lekarza rąk i stóp (hfPGA, ang. Physician Global Assessment of the hand and foot) wynik „czysto, klarownie” lub prawie „czysto” (0 lub 1) po 16 tygodniach leczenia w porównaniu do 4,3% pacjentów otrzymujących placebo (30,6% vs. 4,3%,  $p = 0,01$ ). Odpowiedź utrzymywała się na poziomie 28 tygodni u 80% z tych osób. Spośród pacjentów ze wszystkich badań RCT lub opisów przypadków, którzy byli leczeni adalimumabem, 94,7% wykazało ogólną poprawę kliniczną. W badaniu nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych.

- Hiperkeratyczna lub krostkowa łuszczyca dłoni i stóp

W otwartym badaniu Richetta 2012 u 54,5% pacjentów z PPP lub HPP, którzy byli leczeni adalimumabem (40 mg co 2 tygodnie), osiągnięto kliniczny klirens po 12 tygodniach leczenia. Poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (Dermatology Life Quality Index, DLQI) osiągnęło 72,3% pacjentów. W badaniu nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.

- Łuszczyca dłoni i stóp

W opisie przypadku Ghate 2009 u pacjenta przyjmującego adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie w 16 tygodniu powierzchnia ciała (BSA) zajęta chorobą zmniejszyła się z 4% do 1%, ustąpiły objawy łuszczykowego zapalenia stawów, w 8 miesiącu po odstawieniu adalimumabu nie odnotowano objawów ze strony stawów lub dłoni i stóp.

- Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp

W retrospektywnym kohortowym badaniu Olazagasti 2017 u dwóch z 4 pacjentów leczonych adalimumabem odnotowano częściową odpowiedź na leczenie, a u kolejnych dwóch brak odpowiedzi na leczenie. W badaniu nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.

W opisie przypadku He 2012 u pacjenta leczonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 40 mg co 2 tygodnie i 15 mg tygodniowo) brak jest informacji na temat odpowiedzi pacjenta na leczenie. Natomiast podano informację, że u pacjenta nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Jednocześnie po trzecim wstrzyknięciu adalimumabu, wskutek pojawienia się wysypki trójpalczastej, łysienia plackowatego oraz pokrzywki pacjent przerwał terapię.

Wnioski autorów: w przypadku HPP, wyniki RCT (poziom dowodów 1) sugerują, że adalimumab jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną. W przypadku PPP jest bardzo mało dostępnych danych na temat skuteczności leczenia. Konieczne są przyszłe badania w celu dalszej oceny skuteczności leków biologicznych w leczeniu PP i PPP. Ponadto należy przeprowadzić badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych z tradycyjną terapią systemową i fototerapią.

#### Bogaards 2016

Opis przypadku 45-letniej kobiety cierpiącej z powodu skórných zmian chorobowych. Diagnostyka wykazała rumieniowe i łuskowate grudki na jej tułowiu, kończynach i dłoniach, podszwach stóp, skórze głowy oraz dystrofię paznokci obu dłoni i stóp.

Zmiany pojawiły się na 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem w dawce 40 mg raz na dobę co 2 tygodnie. Pacjentka od 7 lat cierpiała na PPP oraz łuszczykowe zapalenie stawów. Leczenie adalimumabem zostało zainicjowane z powodu zapalenia stawów.

Poprzednie leczenie obejmowało podawanie triamcynolonu (nieskuteczne), leflunomid (Arava), metotreksatu, acytretyny, prednizonu (podawanie wszystkich czterech leków zostało zaprzestane z powodu wystąpienia efektów ubocznych) i fototerapia UVB.

Po pierwszym wstrzyknięciu adalimumabu pacjentka odczuwała pozytywny efekt w stosunku do objawów PPP, ale po drugim wstrzyknięciu zmiany pogorszyły się, były swędzące, a na reszcie jej ciała pojawiła się wysypka. Pacjentka otrzymała miejscowe leczenie z użyciem silnych kortykosteroidów, kremów, natomiast leczenie adalimumabem zostało wstrzymane. Mimo zastosowanego leczenia, zmiany w szczególności na dłoniach i stopach pogarszały się, a pacjentka została przyjęta na oddział dermatologii klinicznej. Pacjentce została wykonana biopsja, która potwierdziła zmiany krostkowe dłoni i stóp (pustulosis palmoplantaris – PPP) ze zmianami łuszczycowymi wywołanymi leczeniem adalimumabem.

Leczenie zmieniono na etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu) w połączeniu z erytromycyną 500 mg 4 razy dziennie. Po dwóch miesiącach ww. leczenie również nie powiodło się. Leczenie metotreksatem (który podano w połączenie z ostatnią terapią) musiało być zaprzestane z powodu wystąpienia efektów ubocznych. Po przerwaniu leczenia etanerceptem i rozpoczęciu leczenia klarytromycyną (300 mg trzy razy dziennie), stan skóry pacjentki powoli stawał się coraz lepszy. Pacjentka była leczona przez wiele dni z zastosowaniem różnych miejscowych terapii, fototerapią i wieloma antybiotykami. Z powodu pogorszenia objawów łuszczykowego zapalenia stawów, rozpoczęto leczenie ustekinumabem. Ostatecznie zmiany łuszczykowe, które pojawiły się po leczeniu adalimumabem ustąpiły a obraz kliniczny PPP polepszył się.

Wnioski autorów: w tym przypadku opisano pacjentkę z PPP oraz łuszczykowym zapaleniem stawów, u której nastąpiła erupcja zmian łuszczykowych po leczeniu adalimumabem. Zastosowanie aktualnego i ogólnoustrojowego leczenia łuszczyki nie wpłynęło korzystnie na zmiany łuszczykowe. Przejście na etanercept, inny lek z grupy anty-TNF-a, początkowo wykazywało częściową odpowiedź, ale później powodowało erupcję zmian łuszczykowatych. Leczenie za pomocą ustekinumabu ostatecznie doprowadziło do prawie całkowitej remisji zmian skórnych i dobrą kontrolę łuszczykowego zapalenia stawów.

#### Garraud 2016

Opis przypadku 50-letniej kobiety z 12-letnią historią PPP. Pomimo stosowania sterydów i metotreksatu u pacjentki nastąpiło pogorszenie stanu skóry. Leczenie adalimumabem zostało zainicjowane w kwietniu 2013 roku. W pierwszym wstrzyknięciu adalimumab podano w dawce 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie. Po trzecim wstrzyknięciu, paradoksalnie nastąpił wzrost liczby zmian skórnych oraz pojawienie się nowych w okolicach kości łonowej, pachowej i głowy. Pacjentka skarżyła się również na stan zapalny klatki piersiowej

i bólu kolana. Kilka dni później rozwinął się stan zapalny prawej piersi. Biopsja wykazała ziarniniakowe zmiany zapalne sutka. MRI kręgosłupa wykazało zapalenie stawów kręgosłupa z erozją trzonu kręgu. U pacjentki zainicjowano leczenie kortykosteroidem (0,5 mg / kg) z korzystnym wynikiem w postaci złagodzenia bólu, zapalenia sutka i zmian łuszczykowych. Badanie CT wykazało brak erozji trzonu kręgu z jednoczesnym pojawieniem się syndesmofitu.

Podawanie kortykosteroidów stopniowo zmniejszono. Sześć miesięcy później stan skóry ponownie się pogorszył. Po rozmowie z pacjentką rozpoczęto leczenie etanerceptem 50 mg / tydzień. Po 4 zastrzykach powtórzyło się ziarniniakowe zapalenie gruczołu mlekowego, nastąpiło pogorszenie bólu klatki piersiowej i stanu skóry. Stan zapalny leczono z powodzeniem za pomocą kortykosteroidów. Zmiany skórne pacjentki są obecnie leczone miejscowym steroidem, bez nawrotów bólu lub zapalenia sutka.

#### Ohashi 2016

Opis przypadku 57 letniej kobiety z PPP i krostkowym zapaleniem stawów i kości. Badanie fizykalne wykazało u pacjentki obecność krostek na dłoniach i podszewach oraz nadmierne rogowacenie na pięcie, ale nie stwierdzono dodatkowych, innych zmian w obrębie dłoni i stóp. Badanie otolaryngologiczne wykazało prawidłowe wyniki. Pacjentka odmówiła wycięcia migdałków i rozpoczęła terapię adalimumabem. Kilka dni po drugim wstrzyknięciu leku pojawiły się dodatkowe krostki, które rozprzestrzeniły się poza obszar dłoni i podszew zajmując grzbiet stopy, kończyny dolne, łokieć i tułów. Biopsja skóry ze strony grzbietu stopy wykazała ropnie podkoronowe ze zmianami gąbczastymi. Ból stawów zmniejszył się znacząco dzięki dwóm wstrzyknięciom adalimumabu, którego podawanie ostatecznie zostało przerwane. Pacjentce zaimplementowano leczenie miejscowe maścią zawierającą pochodną betametazonu (ang. betamethasone butyrate propionate). Nie zaobserwowano nawrotu bólu stawów.

Wnioski autorów: ilość publikacji na temat wpływu leków biologicznych na leczenie PPP jest ograniczona, jednakże zastosowanie leków biologicznych może być dobrym wyborem w przypadku leczenia pacjentów z opornych na leczenie PAO. Ze względu na to, iż uznano, że leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby nie będą w stanie zmniejszyć aktywności choroby, dlatego też zdecydowano o zastosowaniu leków biologicznych za zgodą pacjenta.

#### Alvarez 2011

Opis przypadku 13-letniej dziewczynki cierpiącej na ciężką uogólnioną łuszczycę krostkową od 6 miesiąca życia. Pacjentka otrzymywała leczenie acytretyną, z dobrą kontrolą, ale lek musiał być odstawiony z powodu toksycznego działania na wątrobę. W ciągu ostatnich 3 lat pacjentka doświadczyła wielu epizodów łuszczycy krostkowej i erythrodermicznej. Była leczona silnymi steroidami do stosowania miejscowego, a także innymi lekami ogólnoustrojowymi, w tym cyklosporyną (5 mg / kg / dobę przez 8 tyg.), metotreksatem (od 7,5 do 15 mg na tydzień do 6 tygodnia) i fototerapią (311 nm) bez powodzenia. Ponowne wprowadzenie acytretyny (od 0,5 do 1,5 mg / kg / dobę przez 8 tygodni) również nie powiodło się. Następnie rozpoczęto leczenie infliksymabem w dawce 3 mg / kg dożylnie, lecz bez poprawy po pierwszym wlewie. Lek odstawiono po wystąpieniu bólu klatki piersiowej i ostrej niewydolności oddechowej z dusznością, sinicą, i wysokim ciśnieniem krwi podczas drugiej infuzji. Następnie rozpoczęto leczenie etanerceptem (25 mg / dobę dwa razy w tygodniu), ale zostało ono przerwane w 8 miesiącu z powodu braku odpowiedzi.

W styczniu 2008 r., rozpoczęto leczenie adalimumabem w dawce 40 mg w tygodniach 0 i 1 oraz co 2 tygodnie. Po 8 tygodniach nastąpiła znaczna poprawa na ponad 90% powierzchni ciała, ocena zaawansowania łuszczycy wg PASI wyniosła 1,8 pkt. W 16 tygodniu pacjentka pozostała w całkowitej remisji. Dzięki terapii adalimumabem umiarkowana poprawa nastąpiła po 6 miesiącach, co spowodowało podawanie leku podskórnie raz w tygodniu przez 2 miesiące. Ponownie osiągnięto całkowitą remisję, a następnie rozpoczęto dawkę 40 mg co 2 tygodnie. Po 15 miesiącach kontynuacji terapii u pacjentki zdiagnozowano brak zmian chorobowych. Obecnie pacjentka nadal otrzymuje tę samą terapię (40 mg podskórnych wstrzyknięć co 2 tygodnie).

#### Yawalkar 2009

Opis przypadku 48-letniej kobiety z historią nawracających krost pojawiających się głównie na stopach przez 1 rok. Pacjentka cierpiała również na łuszczykowe zapalenie stawów, depresję, astmę, paliła około 30 paczek papierosów rocznie. Cierpiała z powodu bólu skóry i stawów. Testy bakteriologiczne i mikologiczne były negatywne. Badanie histologiczne wykazało łuszczycę krostkową dłoni i stóp (*palmoplantar pustular psoriasis*). Pacjentka nie reagowała na poprzednie terapie, w tym preparaty miejscowe (silne steroidy, analogi witaminy D, tazaroten, takrolimus), fototerapię (PUVA), acytretynę (40 mg na dobę) i metotreksat (15 mg raz na tydzień). Po uzyskaniu zgody pacjentki, rozpoczęto leczenie indukcyjne (w 0, 2 i 6 tygodniu) infliksymabem. Znaczna poprawa zmian skórnych oraz objawów ze strony stawów była już zauważalna w ciągu 2-go tygodnia po pierwszym wlewie infliksymabu, a dalszą poprawę zaobserwowano po drugiej i trzeciej infuzji. Jednak leczenie infliksymabem przerwano z powodu reakcji związanej z zapaleniem wielostawowym, bólem mięśni i gorączką po trzecim wlewie. Pomimo ponownego wprowadzenia acytretyny (30 mg na dobę), niektóre bolesne krostkowe



zmiany skórne, rumień, pękanie i łuszczenie zaczęły pojawiać się na nogach około 8 tygodni po trzecim wlewie infliksymabu. Po uzyskaniu zgody pacjentki, rozpoczęto leczenie adalimumabem (wstrzyknięcie podskórne 40 mg raz na dwa tygodnie). Ze względu na częściową odpowiedź po 4 tygodniach dawkę zwiększono do tygodniowego wstrzyknięcia podskórnego (40 mg), co spowodowało dalsze złagodzenie objawów.

W korelacji z szybką poprawą kliniczną podczas leczenia infliksymabem zauważalna była silna redukcja różnych populacji leukocytów, w tym limfocytów T (CD3, CD4 i CD8), neutrofilii (elastaza neutrofilowa), makrofagów / monocytów (CD68) i komórek dendrytycznych (CD1a).

Wnioski autorów: terapia indukcyjna infliksymabem może prowadzić do szybkiego ustąpienia ciężkiej, odpornej łuszczycy krostkowej. Ponadto, pokazuje, że w przypadku nietolerancji infliksymabu można go zastąpić w pełni humanizowanym anti-TNF - adalimumabem. Chociaż oba przeciwciała anti-TNF były skuteczne, dzięki terapii indukcyjnej infliksymabem w dawce 5 mg / kg efekty leczenia były szybciej widoczne. Zadawalająca odpowiedź kliniczna po zastosowaniu adalimumabu była mniej widoczna i została osiągnięta tylko przy cotygodniowych wstrzyknięciach w dawce 40 mg. Inne doniesienia naukowe wskazują również, że zamiana infliksymabu na innego antagonistę TNF, takiego jak etanercept, może być użyteczna w leczeniu łuszczycy. Pomimo tego, że opisany przypadek pacjentki wykazał wyraźną korzyść z leczenia infliksymabem i adalimumabem, należy pamiętać, że terapia anti-TNF nie zawsze może być pomocna u pacjentów z łuszczycą krostkową. W rzeczywistości ostatnie doniesienia naukowe wskazują, że u niektórych pacjentów czynniki te mogą nawet wywoływać lub nasilać zmiany łuszczycowe. Mechanizmy prowadzące do paradoksalnego wywoływania łuszczycy krostkowej są nieznane, a przyszłe badania są niezbędne w celu wyjaśnienia, którzy pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia anti-TNFami w łuszczycy krostkowej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Sanchez 2017

Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniach dot. adalimumabu.

#### Ohashi 2016

Autorzy na podstawie innych publikacji stwierdzają, iż rozwój złośliwego chłoniaka był rzadko obserwowany podczas terapii anti-TNF. Ponadto rzadko zgłaszano powikłania hematologiczne, takie jak pancytopenia, neutropenia, niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość i nadkrzepliwość. Jednakże autorzy podkreślają, iż podczas leczenia preparatami anti-TNF powinno się brać pod uwagę ww. zdarzenia niepożądane.

#### Yawalkar 2009

Terapia adalimumabem (40 mg raz na tydzień) była dobrze tolerowana, z wyjątkiem zwiększenia masy ciała o 5 kg w ciągu ostatnich 3 miesięcy, które pacjent przypisał terapii.

#### 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 anti-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 złuszczająca 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. pacjenta = 70 kg; 3 miesiące = 365,25/4 dni |   |                              |                            |
| Źródło                            | Zlecenie MZ <sup>#&amp;</sup>                    | Obwieszczenie MZ <sup>§*</sup> /<br>Komunikat DGL <sup>@*</sup> | Komun kat DGL <sup>@**</sup> | Komun kat DGL <sup>@</sup> |
| Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN] | ██████████                                       | 8 410,68 /<br>13 289,66   | 6 679,38                     | 10 883,53                  |

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

<sup>&</sup>Na podstawie Zlecenia MZ; Dawkowanie: 40 mg co 2 tygodnie

<sup>\*</sup>Na podstawie ChPL Humira; Dawkowanie: Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie

<sup>\*\*</sup>Na podstawie ChPL Enbrel; Dawkowanie: Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie

<sup>^</sup>Na podstawie ChPL Remicade; Dawkowanie: 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. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu

<sup>§</sup>Na podstawie wysokości limitu finansowania

<sup>@</sup>Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 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. Joanny Narbutt (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii) populacja docelowa mogłaby liczyć 15-20 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 koszt leczenia adalimumabem wyniesie w skali 3 miesięcy:

- ██████████ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 126,2 / 199,3 tys. PLN do 168,2 / 265,8 tys. PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo**

W wytycznych MBNPF 2012 adalimumab jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu systemowym drugiego rzutu PPP obok alefaceptu, etanerceptu i infliksymabu. W pozostałych wytycznych nie wymienia się adalimumabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu PPP.

W brytyjskich wytycznych BAD z 2017 roku wskazano na brak dowodów na temat leczenia różnych fenotypów łuszczycy, w tym dla łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew. Należy zaznaczyć, że autorzy opracowywania odszukiwali doniesień naukowych typu RCT, przegląd systematyczny oraz badania kohortowe dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych CDA 2016 w przypadku odpornej PPP, jako trzecią linię leczenia wśród leków biologicznych wymienia się etanercept i ustekinumab, natomiast w hiszpańskich wytycznych AEDV 2014 w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew, jako leczenie biologiczne, rekomenduje się stosowanie etanerceptu. W zaleceniach NICE 2012 nie odniesiono się do terapii lekami biologicznymi. W najstarszych odnalezionych rekomendacjach BAD z 2009 wskazano, iż terapie biologiczne nie mogą być zalecane w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew.

Jako komparatory wybrano etanercept oraz infliksymab. Są one wskazywane obok adalimumabu, jako terapie systemowe drugiego rzutu stosowane w leczeniu PPP w pracy MBNPF 2012. Dodatkowo etanercept jest zalecany w rekomendacjach CDA 2016 (w przypadku odpornej PPP, jako trzecia linia leczenia) oraz w wytycznych AEDV z 2014 roku. Należy zaznaczyć, iż substancje te, podobnie jak adalimumab, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem oraz z etanerceptem. Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30 stycznia 2019 r., znak: PLD.46434.5683.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.02.2019 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 40mg/0,8 ml we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3).

Produkt leczniczy Humira (adalimumab) nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3).

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### **Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (ang. palmoplantar pustulosis – PPP)**

Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp to jedna z rzadziej spotykanych postaci łuszczycy.

Do lat 80. XX wieku jałowe zmiany krostkowe w obrębie dłoni i stóp łączono z łuszczycą i nazywano łuszczycą krostkową dłoni i stóp. Terminu pustulosis palmoplantaris (PPP) pierwszy użył Lever w 1967 roku w opisie histopatologicznym, jednak określenie to przyjęło się powszechnie dopiero w latach 80. XX wieku. W starej terminologii zmianom, które obecnie nazywa się PPP, najbardziej odpowiadały bakterydry krostkowe Andrews'a. W świetle ostatnich danych, PPP wydaje się odrębną jednostką chorobową, wykazującą jednak niewątpliwie, w wielu przypadkach, związek z łuszczycą. Za związkiem tym przemawia występowanie u niektórych pacjentów typowych wykwitów łuszczycowych w innych lokalizacjach i/lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy. Można jednak zaobserwować wiele odrębności, np. często współistniejące zaburzenia czynności tarczycy. O odrębności nozologicznej PPP świadczą przede wszystkim wyniki badań genetycznych przeprowadzonych w obrębie regionu PSORS1 na chromosomie 6, w których nie stwierdzono częstszego, niż w populacji ogólnej, występowania żadnego z 3 alleli silnie związanych z łuszczycą (HLA-Cw\*6, HCR\*WWCC, CDSN\*5). Szacuje się, że region ten odpowiada za 35-50% genetycznie uwarunkowanego ryzyka wystąpienia zachorowania na łuszczycę. Również badania nad polimorfizmami promotora genu TNF- $\alpha$  w pozycjach -238 oraz -308 wskazują na odrębność łuszczycy i PPP. Opisano związek łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów z polimorfizmem w pozycji -238 G→A, podczas gdy polimorfizm w pozycji -308 G→A może mieć działanie ochronne i być związany z łagodniejszą postacią choroby. W grupie pacjentów z PPP (bez współistniejących ognisk łuszczycy zwykłej) częstość występowania polimorfizmu w pozycjach -238 i -308 była natomiast porównywalna z grupą kontrolną.

#### **Epidemiologia i patogeneza**

Kobiety stanowią około 90% wszystkich pacjentów z PPP. Choroba typowo rozpoczyna się w piątej bądź w szóstej dekadzie życia. Na ogół nie obserwuje się zmian u dzieci.

Podobnie jak w łuszczycy, czynnikami wyzwalającymi mogą być infekcje, a w mniejszym stopniu stres. Rola przewlekłych ognisk zapalnych jest kontrowersyjna, gdyż ich usunięcie nie zawsze wpływa na przebieg choroby. Niektórzy autorzy uważają jednak, że ogniskowe infekcje (gardła, zatok, zębów) są podstawowym czynnikiem wyzwalającym lub zaostrzającym zmiany. Charakterystyczny dla PPP wydaje się związek z paleniem papierosów. Zależność między tą chorobą a nikotyną zaobserwowano już w latach 80. XX wieku. W momencie rozpoczęcia choroby do 95% pacjentów pali lub przez wiele lat wcześniej paliło papierosy. Obecnie znaczna część badań jest poświęcona poszukiwaniu związku między nikotyną a patogenezą PPP. Zaprzestanie palenia papierosów w trakcie trwania choroby powoduje jedynie złagodzenie jej przebiegu, a nie całkowite ustąpienie zmian skórnych. Wydaje się więc, że rola nikotyny polega głównie na zapoczątkowaniu procesu chorobowego. Być może nikotyna ułatwia ekspozycję niezidentyfikowanego jeszcze antygeny, uruchamiając tym samym całą kaskadę procesów chorobowych.

#### **Obraz kliniczny**

Zmiany umiejscawiają się najczęściej na stopach, rzadziej na stopach i dłoniach, a najrzadziej na samych powierzchniach dłoniowych rąk. W obrębie stóp zajmują przede wszystkim śródstopie, ale mogą również szerzyć się na ich boczne powierzchnie, zwłaszcza na pięty, natomiast bardzo rzadko zajmują przodostopie i powierzchnie palców. W obrębie rąk wykwity lokalizują się najczęściej w okolicy kłębu kciuka, rzadziej w pośrodkowej części powierzchni dłoniowej, a najrzadziej zajmują powierzchnię dystalną. Charakterystyczna jest bardzo częsta symetria ognisk. Wykwitami podstawowymi są krostki, jednak ze względu na umiejscowienie w okolicach pozbawionych mieszków włosowych nie przybierają one kształtu stożkowatego, charakterystycznego dla krostek w innych lokalizacjach. Najczęściej obserwuje się kilkumilimetrowej lub kilkunastomilimetrowej wielkości pęcherzyki wypełnione treścią ropną. W przypadku nagromadzenia się treści ropnej (leukocytów wielojądrowych) w rozległych obszarach naskórka można stwierdzić duże, nawet kilkucentymetrowe powierzchnie podminowane ropą. Po złuszczeniu pokrywy krost dochodzi wówczas do obnażenia błyszczącej, czerwonej, bardzo bolesnej powierzchni. Wykwity krostkowe lokalizują się z reguły na skórze zmienionej zapalnie z różnie zaznaczonym złuszczeniem. Przysychające elementy krostkowe przybierają charakterystyczny brązowy kolor. Z reguły obserwuje się krostki w różnych fazach rozwoju. Gojeniu się jednych towarzyszą wysiewy kolejnych zmian.

Współistniejące zmiany skórne oraz paznokciowe

W różnie ocenianym odsetku przypadków (o czym wspomniano wcześniej) współistnieją pojedyncze ogniska łuszczycowe w innych okolicach ciała, ale można również u pojedynczych pacjentów obserwować zmiany wypryskowe. Poza tym u 1/3 pacjentów stwierdza się zajęcie paznokci w postaci podpaznokciowych krostek, onycholizy i/lub naporstkowych wgłębień. Może także dojść do całkowitego zniszczenia płytki paznokciowej. W przeciwieństwie do łuszczycy, w której obserwuje się przyspieszony liniowy wzrost paznokci, w PPP szybkość wzrostu płytki paznokciowej jest odpowiednia do wieku i płci.

**Leczenie**

W terapii miejscowej zwykle zaleca się glikokortykosteroidy, złożone preparaty glikokortykosteroidów, pochodne witaminy D, a także naświetlania metodą PUVA. Skuteczność tak prowadzonej terapii bywa różna. Autorzy podkreślają większą skuteczność stosowania miejscowych glikokortykosteroidów o średniej sile działania pod opatrunek okluzyjny w porównaniu do ich stosowania bez opatrunku. Niezależnie od tego osiągniany efekt terapeutyczny jest krótkotrwały. Dane z piśmiennictwa wskazują również na możliwość stosowania miejscowych inhibitorów kalcineruiny, zwłaszcza takrolimusu. Jednak takie postępowanie nie jest uznane za efektywne. Wykazano także dużą skuteczność opatrunków hydrokoloidowych z glikokortykosteroidami lub kalcypotriolem.

Autorzy zwracają również uwagę na trudności terapeutyczne w przypadku zajęcia płytek paznokciowych. Ustalono, że zmiany pojedyncze mogą być leczone z zastosowaniem miejscowych glikokortykosteroidów, ich preparatów złożonych zawierających kwas salicylowy lub kalcypotriol. Skuteczność takiego postępowania jest krótkotrwała. Z kolei w przypadku nasilonych zmian zaleca się retinoidy podawane ogólnie oraz kalcypotriol w terapii podtrzymującej.

Postępowaniem drugiego rzutu jest terapia fotodynamiczna oraz takrolimus stosowany miejscowo. W odniesieniu do terapii fotodynamicznej autorzy zwracają jednak uwagę na ograniczoną dostępność, jak również niezadowalające efekty terapeutyczne. Z kolei dane z piśmiennictwa poświęcone stosowaniu takrolimusu ograniczają się do jednego opisu przypadku, w którym lek był stosowany łącznie z kalcypotriolem.

W przypadku braku skuteczności leczenia miejscowego, możliwe jest prowadzenie terapii systemowej z użyciem przede wszystkim retinoidów (acytretyny), a także cyklosporyny w dawce 1-2 mg/kg mc./24 h oraz naświetlań metodą PUVA. Autorzy podkreślają, że poza porównaniem skuteczności metody PUVA i re-PUVA (psoraleny w połączeniu z retinoidami) brakuje danych wskazujących na większą skuteczność wymienionych terapii.

Z kolei lekami drugiego rzutu w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp pozostają leki biologiczne, w tym alefacept, adalimumab, etanercept i infliksymab. Dane z piśmiennictwa wskazują na porównywalną skuteczność stosowanych leków. Autorzy zwracają również uwagę na doniesienia dotyczące skuteczności terapii złożonej z antagonistów TNF $\alpha$  i metotreksatu. Ponadto dostępne są opisy przypadków wskazujące na skuteczność jednoczesnego stosowania etanerceptu, acytretyny i miejscowych glikokortykosteroidów.

Źródło: Misiak-Gałazka 2010; Kulczycka-Siennicka 2013.

## 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 á 40mg/0,8 ml   |
| Kod ATC<br>Grupa farmakoterapeutyczna | Kod ATC: L04AB04, Leki immunosupresyjne. Inh bitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ); |
| Substancja czynna                     | adalimumab  |
| Wnioskowane wskazanie                 | łuszczycza krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3)   |
| Dawkowanie                            | 40 mg co 2 tygodnie   |
| Droga podania                         | wstrzyknięcie podskórne   |

|  |  |
|--|--|
| <b>Planowany okres terapii, bądź liczba cykli leczenia</b> | 3 miesiące   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>               | Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.<br>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających 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]**

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

Źródło: ChPL Humira

Wskazania rejestracyjne dla leku Humira nie obejmują wskazania wynikającego ze Zlecenia MZ, tj. łuszczycyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3).

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 było ono tolerowane.

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek 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 wnioszek o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| Istotność wnioskowanej technologii medycznej                   | Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt<br>Konsultant Krajowy<br>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 | x   |

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>3</sup>

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia   | Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt<br>Konsultant Krajowy<br>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   |

### Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

| Stan pacjenta            | Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt<br>Konsultant Krajowy<br>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<br>Konsultant Krajowy<br>w dziedzinie dermatologii i wenerologii |
|-------------------------|---|
| Zdolność poruszania się | -   |
| Samoopieka              | -   |

<sup>3</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

| Stan pacjenta            | Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt<br>Konsultant Krajowy<br>w dziedzinie dermatologii i wenerologii |
|--------------------------|---|
| Zwykłe czynności         | -   |
| Ból / dyskomfort         | -   |
| Niepokój / przygnębienie | -   |

Według prof. dr hab. n. med. Joanny Narbutt trudno jest ocenić, ze względu na brak metaanaliz i doświadczeń klinicznych, można przypuszczać, że będzie poprawa.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszw wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.02.2019 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   |
|-----------------------|--|--|
| <b>Populacja</b>      | Pacjenci z łuszczyką krostkową dłoni i podeszw   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia  |
| <b>Interwencja</b>    | Humira (adalimumab)  | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia  |
| <b>Komparator</b>     | Dowolny  | -  |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa   | Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne   |
| <b>Typ badań</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne</li> <li>randomizowane badania kliniczne</li> <li>badania obserwacyjne</li> <li>opisy przypadków</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia;</li> <li>prace pogładowe, przeglądy niesystematyczne;</li> <li>opisy przypadków zawarte w przeglądzie spełniającym kryteria włączenia do analizy klinicznej</li> </ul> |
| <b>Inne</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia;</li> <li>badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> </ul>  |

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: Sanchez 2017;
- 5 opisów przypadków: Alvarez 2011, Bogaards 2016, Garraud 2016, Ohashi 2016, Yawalkar 2009.



## 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  |
|--|--|--|---|
| <b>Sanchez 2017</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>brak | <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności terapii biologicznej w leczeniu hiperkeratycznej łuszczycy dłoni i stóp (HPP), łuszczycy dłoni i stóp (PP), łuszczycy krostkowej dłoni i stóp (PPP).</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny w bazach Medline, Embase, i Cochrane Library od 1980 do 21 sierpnia 2017.</p> <p><b>Okres leczenia:</b> Leonardi 2011 - 16 tygodni, Richetta 2012 – 12 tygodni, Ghate 2009 – 6 miesięcy, Olazagasti 2017 – 1996-2013, He 2012 – 1 miesiąc.</p> <p><b>Interwencja:</b> leki biologiczne stosowane w leczeniu hiperkeratycznej łuszczycy dłoni i stóp, łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, PPP.</p> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowana łuszczycza dłoni i stóp lub krostkowica dłoni i stóp (na podstawie oceny dokonanej przez autorów każdej publikacji)</li> <li>leczenie jednym z zatwierdzonych leków biologicznych na łuszczycę, mianowicie: adalimumab, brodalumab, etanercept, guselkumab, infliksymab, iksekizumab, secukinumab lub ustekinumab</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z PPP indukowaną przez ekspozycję na leki biologiczne</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b><br/>           W analizie uwzględniono 722 przypadki hiperkeratycznego HPP, 63 przypadki krostkowej PP oraz 58 przypadków PPP.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>50% redukcji w obszarze PPP i wskaźnika nasilenia (Psoriasis Area and Severity Index, PPASI-50),</li> <li>75% redukcji PPASI (PPASI-75)</li> <li>wynik odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza „czysto” lub „minimalne” w skali IGA (IGA0/1, Investigator Global Assessment,)</li> </ul> |

### 6.2.2. Ocena jakości badań

#### Ograniczenia jakości badań:

- Większość odnalezionych dowodów charakteryzuje niska jakość w hierarchii badań naukowych – opisy przypadków.
- W odnalezionym przeglądzie systematycznym najliczniejszą grupę stanowili chorzy z hiperkeratyczną łuszczycą dłoni i stóp (HPP).
- 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.
- W opisie przypadku Ohashi 2016 nie podano informacji o dawkowaniu adalimumabu.

## 6.3 Wyniki

### 6.3.1. Badania pierwotne i wtórne

#### 6.3.1.1. Analiza skuteczności

##### Sanchez 2017

Do przeglądu włączono 44 publikacje, w których opisano zastosowanie leków biologicznych w leczeniu łuszczycy dłoni i stóp (PP) i łuszczycy krostkowej dłoni i stóp (PPP). Siedem publikacji zawierało opis randomizowanych

badan (RCT), dwie otwartych badań. Pozostałe publikacje zawierały opisy przypadków lub serii przypadków. Łącznie 722 przypadków hiperkeratycznej łuszczyca dłoni i stóp (HPP), 63 przypadki PP oraz 58 przypadków PPP. Prawie wszyscy pacjenci w uwzględnionych badaniach byli osobami dorosłymi. Wielu pacjentów otrzymywało uprzednio terapię ogólnoustrojową, a niektórzy terapię biologiczną. Kilka osób zareagowało na fototerapię, prawie wszyscy pacjenci nie zareagowali na terapię miejscową.

- Hiperkeratyczna łuszczyca dłoni i stóp

Odnaleziono 1 badanie RCT, podwójnie zaślepione Leonarda 2011. W badaniu adalimumab był podawany podskórnie w dawce 80 mg w 0 tygodniu, następnie 40 mg co 2 tygodnie. Kontrolę stanowili pacjenci przyjmujący placebo. W badaniu 30,6% pacjentów z hiperkeratycznym PP leczonych adalimumabem osiągnęła w globalnej ocenie lekarza rąk i stóp (hfPGA, ang. Physician Global Assessment of the hand and foot) wynik „czysto, klarownie” lub prawie „czysto” (0 lub 1) po 16 tygodniach leczenia w porównaniu do 4,3% pacjentów otrzymujących placebo (30,6% vs. 4,3%,  $p = 0,01$ ). Odpowiedź utrzymywała się na poziomie 28 tygodni u 80% z tych osób. Spośród pacjentów ze wszystkich badań RCT lub opisów przypadków, którzy byli leczeni adalimumabem, 94,7% wykazało ogólną poprawę kliniczną. W badaniu nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych.

- Hiperkeratyczna lub krostkowa łuszczyca dłoni i stóp

W otwartym badaniu Richetta 2012 u 54,5% pacjentów z PPP lub HPP, którzy byli leczeni adalimumabem (40 mg co 2 tygodnie), osiągnięto kliniczny klirens po 12 tygodniach leczenia. Poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (Dermatology Life Quality Index, DLQI) osiągnęło 72,3% pacjentów. W badaniu nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.

- Łuszczyca dłoni i stóp

W opisie przypadku Ghate 2009 u pacjenta przyjmującego adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie w 16 tygodniu powierzchnia ciała (BSA) zajęta chorobą zmniejszyła się z 4% do 1%, ustąpiły objawy łuszcycowego zapalenia stawów, w 8 miesiącu po odstawieniu adalimumabu nie odnotowano objawów ze strony stawów lub dłoni i stóp.

- Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp

W retrospektywnym kohortowym badaniu Olazagasti 2017 u dwóch z 4 pacjentów leczonych adalimumabem odnotowano częściową odpowiedź na leczenie, a u kolejnych dwóch brak odpowiedzi na leczenie. W badaniu nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.

W opisie przypadku He 2012 u pacjenta leczonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 40 mg co 2 tygodnie i 15 mg tygodniowo) brak jest informacji na temat odpowiedzi pacjenta na leczenie. Natomiast podano informację, że u pacjenta nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Jednocześnie po trzecim wstrzyknięciu adalimumabu, wskutek pojawienia się wysypki trójpalczastej, łysienia plackowatego oraz pokrzywki pacjent przerwał terapię.

**Tabela 9. Podsumowanie badań**

| Nazwa leku | Rodzaj choroby                   | Całkowita liczba leczonych pacjentów | Liczba pacjentów, u których zaobserwowano poprawę | Poważne zdarzenia niepożądane |
|------------|----------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------|
| adalimumab | Łuszczyca hiperkeratyczna        | 150                                  | 142 (94,7%)                                       | Brak                          |
|            | łuszczyca dłoni i stóp           | 1                                    | 1 (100%)  | Brak                          |
|            | Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp | 7                                    | 2 (28,6%)   | Brak                          |
|            | razem <sup>a</sup>               | 169                                  | 152 (89,9%)                                       | Brak                          |

<sup>a</sup> Uwzględniając dane z badania Richetta et al. oraz Spuls et al. w których nie opisano dokładnie morfologii choroby

### Wnioski autorów

W przypadku HPP, wyniki RCT (poziom dowodów 1) sugerują, że adalimumab jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną. W przypadku PPP jest bardzo mało dostępnych danych na temat skuteczności leczenia. Konieczne są przyszłe badania w celu dalszej oceny skuteczności leków biologicznych w leczeniu PP i PPP. Ponadto należy przeprowadzić badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych z tradycyjną terapią systemową i fototerapią.

### Bogaards 2016

Opis przypadku 45-letniej kobiety cierpiącej z powodu skórnych zmian chorobowych. Diagnostyka wykazała rumieniowe i łuskowate grudki na jej tułowiu, kończynach i dłoniach, podszwach stóp, skórze głowy oraz dystrofię paznokci obu dłoni i stóp.

Zmiany pojawiły się na 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem w dawce 40 mg raz na dobę co 2 tygodnie. Pacjentka od 7 lat cierpiała na PPP oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Leczenie adalimumabem zostało zainicjowane z powodu zapalenia stawów.

Poprzednie leczenie obejmowało podawanie triamcynolonu (nieskuteczne), leflunomid (Arava), metotreksatu, acytretyny, prednizonu (podawanie wszystkich czterech leków zostało zaprzestane z powodu wystąpienia efektów ubocznych) i fototerapia UVB.

Po pierwszym wstrzyknięciu adalimumabu pacjentka odczuwała pozytywny efekt w stosunku do objawów PPP, ale po drugim wstrzyknięciu zmiany pogorszyły się, były swędzące, a na reszcie jej ciała pojawiła się wysypka. Pacjentka otrzymała miejscowe leczenie z użyciem silnych kortykosteroidów, kremów, natomiast leczenie adalimumabem zostało wstrzymane. Mimo zastosowanego leczenia, zmiany w szczególności na dłoniach i stopach pogarszały się, a pacjentka została przyjęta na oddział dermatologii klinicznej. Pacjentce została wykonana biopsja, która potwierdziła zmiany krostkowe dłoni i stóp (pustulosis palmoplantaris – PPP) ze zmianami łuszczycowymi wywołanymi leczeniem adalimumabem.

Leczenie zmieniono na etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu) w połączeniu z erytromycyną 500 mg 4 razy dziennie. Po dwóch miesiącach ww. leczenie również nie powiodło się. Leczenie metotreksatem (który podano w połączenie z ostatnią terapią) musiało być zaprzestane z powodu wystąpienia efektów ubocznych. Po przerwaniu leczenia etanerceptem i rozpoczęciu leczenia klarytromycyną (300 mg trzy razy dziennie), stan skóry pacjentki powoli stawał się coraz lepszy. Pacjentka była leczona przez wiele dni z zastosowaniem różnych miejscowych terapii, fototerapią i wieloma antybiotykami. Z powodu pogorszenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów, rozpoczęto leczenie ustekinumabem. Ostatecznie zmiany łuszczycowe, które pojawiły się po leczeniu adalimumabem ustąpiły a obraz kliniczny PPP polepszył się.

#### Wnioski autorów:

W tym przypadku opisano pacjentkę z PPP oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, u której nastąpiła erupcja zmian łuszczycowych po leczeniu adalimumabem.

Zastosowanie aktualnego i ogólnoustrojowego leczenia łuszczycy nie wpłynęło korzystnie na zmiany łuszczycowe. Przejście na etanercept, inny lek z grupy anty-TNF-a, początkowo wykazywało częściową odpowiedź, ale później powodowało erupcję zmian łuszczycowatych. Leczenie za pomocą ustekinumabu ostatecznie doprowadziło do prawie całkowitej remisji zmian skórnych i dobrą kontrolę łuszczycowego zapalenia stawów.

#### **Garraud 2016**

Opis przypadku 50-letniej kobiety z 12-letnią historią PPP. Pomimo stosowania sterydów i metotreksatu u pacjentki nastąpiło pogorszenie stanu skóry. Leczenie adalimumabem zostało zainicjowane w kwietniu 2013 roku. W pierwszym wstrzyknięciu adalimumab podano w dawce 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie. Po trzecim wstrzyknięciu, paradoksalnie nastąpił wzrost liczby zmian skórnych oraz pojawienie się nowych w okolicach kości łonowej, pachowej i głowy. Pacjentka skarżyła się również na stan zapalny klatki piersiowej i bólu kolana. Kilka dni później rozwinął się stan zapalny prawej piersi. Biopsja wykazała ziarniniakowe zmiany zapalne sutka. MRI kręgosłupa wykazało zapalenie stawów kręgosłupa z erozją trzonu kręgu. U pacjentki zainicjowano leczenie kortykosteroidem (0,5 mg / kg) z korzystnym wynikiem w postaci złagodzenia bólu, zapalenia sutka i zmian łuszczycowych. Badanie CT wykazało brak erozji trzonu kręgu z jednoczesnym pojawieniem się syndesmofitu.

Podawanie kortykosteroidów stopniowo zmniejszano. Sześć miesięcy później stan skóry ponownie się pogorszył. Po rozmowie z pacjentką rozpoczęto leczenie etanerceptem 50 mg / tydzień. Po 4 zastrzykach powtórzyło się ziarniniakowe zapalenie gruczołu mlekowego, nastąpiło pogorszenie bólu klatki piersiowej i stanu skóry. Stan zapalny leczono z powodzeniem za pomocą kortykosteroidów. Zmiany skórne pacjentki są obecnie leczone miejscowym steroidem, bez nawrotów bólu lub zapalenia sutka.

#### **Ohashi 2016**

Opis przypadku 57 letniej kobiety z PPP i krostkowym zapaleniem stawów i kości. Badanie fizykalne wykazało u pacjentki obecność krostek na dłoniach i podszwach oraz nadmierne rogowacenie na pięcie, ale nie stwierdzono dodatkowych, innych zmian w obrębie dłoni i stóp. Badanie otolaryngologiczne wykazało prawidłowe wyniki. Pacjentka odmówiła wycięcia migdałków i rozpoczęła terapię adalimumabem. Kilka dni po drugim wstrzyknięciu leku pojawiły się dodatkowe krosty, które rozprzestrzeniły się poza obszar dłoni i podszw zajmując grzbiet stopy, kończyny dolne, łokieć i tułów. Biopsja skóry ze strony grzbietu stopy wykazała ropnie podkoronowe ze zmianami gąbczastymi. Ból stawów zmniejszył się znacząco dzięki dwóm wstrzyknięciom

adalimumabu, którego podawanie ostatecznie zostało przerwane. Pacjentce zaimplementowano leczenie miejscowe maścią zawierającą pochodną betametazonu (ang. betamethasone butyrate propionate). Nie zaobserwowano nawrotu bólu stawów.

#### Wnioski autorów

Ilość publikacji na temat wpływu leków biologicznych na leczenie PPP jest ograniczona, jednakże zastosowanie leków biologicznych może być dobrym wyborem w przypadku leczenia pacjentów z opornych na leczenie PAO. Ze względu na to, iż uznano, że leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby nie będą w stanie zmniejszyć aktywności choroby, dlatego też zdecydowano o zastosowaniu leków biologicznych za zgodą pacjenta.

#### **Alvarez 2011**

Opis przypadku 13-letniej dziewczynki cierpiącej na ciężką uogólnioną łuszczycę krostkową od 6 miesiąca życia. Pacjentka otrzymywała leczenie acytretyną, z dobrą kontrolą, ale lek musiał być odstawiony z powodu toksycznego działania na wątrobę. W ciągu ostatnich 3 lat pacjentka doświadczyła wielu epizodów łuszczycy krostkowej i erytrodermicznej. Była leczona silnymi steroidami do stosowania miejscowego, a także innymi lekami ogólnoustrojowymi, w tym cyklosporyną (5 mg / kg / dobę przez 8 tyg.), metotreksatem (od 7,5 do 15 mg na tydzień do 6 tygodnia) i fototerapią (311 nm) bez powodzenia. Ponowne wprowadzenie acytretyny (od 0,5 do 1,5 mg / kg / dobę przez 8 tygodni) również nie powiodło się. Następnie rozpoczęto leczenie infliksymabem w dawce 3 mg / kg dożylnie, lecz bez poprawy po pierwszym wlewie. Lek odstawiono po wystąpieniu bólu klatki piersiowej i ostrej niewydolności oddechowej z dusznością, sinicą, i wysokim ciśnieniem krwi podczas drugiej infuzji. Następnie rozpoczęto leczenie etanerceptem (25 mg / dobę dwa razy w tygodniu), ale zostało ono przerwane w 8 miesiącu z powodu braku odpowiedzi.

W styczniu 2008 r., rozpoczęto leczenie adalimumabem w dawce 40 mg w tygodniach 0 i 1 oraz co 2 tygodnie. Po 8 tygodniach nastąpiła znaczna poprawa na ponad 90% powierzchni ciała, ocena zaawansowania łuszczycy wg PASI wyniosła 1,8 pkt. W 16 tygodniu pacjentka pozostała w całkowitej remisji. Dzięki terapii adalimumabem umiarkowana poprawa nastąpiła po 6 miesiącach, co spowodowało podawanie leku podskórnym raz w tygodniu przez 2 miesiące. Ponownie osiągnięto całkowitą remisję, a następnie rozpoczęto dawkę 40 mg co 2 tygodnie. Po 15 miesiącach kontynuacji terapii u pacjentki zdiagnozowano brak zmian chorobowych. Obecnie pacjentka nadal otrzymuje tę samą terapię (40 mg podskórnych wstrzyknięć co 2 tygodnie).

#### **Yawalkar 2009**

Opis przypadku 48-letniej kobiety z historią nawracających krost pojawiających się głównie na stopach przez 1 rok. Pacjentka cierpiała również na łuszczycowe zapalenie stawów, depresję, astmę, paliła około 30 paczek papierosów rocznie. Cierpiała z powodu bólu skóry i stawów. Testy bakteriologiczne i mikologiczne były negatywne. Badanie histologiczne wykazało łuszczycę krostkową dłoni i stóp (*palmoplantar pustular psoriasis*). Pacjentka nie reagowała na poprzednie terapie, w tym preparaty miejscowe (silne steroidy, analogi witaminy D, tazaroten, takrolimus), fototerapię (PUVA), acytretynę (40 mg na dobę) i metotreksat (15 mg raz na tydzień). Po uzyskaniu zgody pacjentki, rozpoczęto leczenie indukcyjne (w 0, 2 i 6 tygodniu) infliksymabem. Znaczna poprawa zmian skórnych oraz objawów ze strony stawów była już zauważalna w ciągu 2-go tygodnia po pierwszym wlewie infliksymabu, a dalszą poprawę zaobserwowano po drugiej i trzeciej infuzji. Jednak leczenie infliksymabem przerwano z powodu reakcji związanej z zapaleniem wielostawowym, bólem mięśni i gorączką po trzecim wlewie. Pomimo ponownego wprowadzenia acytretyny (30 mg na dobę), niektóre bolesne krostkowe zmiany skórne, rumień, pękanie i łuszczenie zaczęły pojawiać się na nogach około 8 tygodni po trzecim wlewie infliksymabu. Po uzyskaniu zgody pacjentki, rozpoczęto leczenie adalimumabem (wstrzyknięcie podskórne 40 mg raz na dwa tygodnie). Ze względu na częściową odpowiedź po 4 tygodniach dawkę zwiększono do tygodniowego wstrzyknięcia podskórnego (40 mg), co spowodowało dalsze złagodzenie objawów.

W korelacji z szybką poprawą kliniczną podczas leczenia infliksymabem zauważalna była silna redukcja różnych populacji leukocytów, w tym limfocytów T (CD3, CD4 i CD8), neutrofilii (elastaza neutrofilowa), makrofagów / monocytów (CD68) i komórek dendrytycznych (CD1a).

#### Wnioski autorów

Terapia indukcyjna infliksymabem może prowadzić do szybkiego ustąpienia ciężkiej, opornej łuszczycy krostkowej. Ponadto, pokazuje, że w przypadku nietolerancji infliksymabu można go zastąpić w pełni humanizowanym anti-TNF - adalimumabem. Chociaż oba przeciwciała anti-TNF były skuteczne, dzięki terapii indukcyjnej infliksymabem w dawce 5 mg / kg efekty leczenia były szybciej widoczne. Zadawalająca odpowiedź kliniczna po zastosowaniu adalimumabu była mniej widoczna i została osiągnięta tylko przy cotygodniowych wstrzyknięciach w dawce 40 mg. Inne doniesienia naukowe wskazują również, że zamiana infliksymabu na innego antagonistę TNF, takiego jak etanercept, może być użyteczna w leczeniu łuszczycy. Pomimo tego, że opisany przypadek pacjentki wykazał wyraźną korzyść z leczenia infliksymabem i adalimumabem, należy pamiętać, że terapia anti-TNF nie zawsze może być pomocna u pacjentów z łuszczycą krostkową. W rzeczywistości

ostatnie doniesienia naukowe wskazują, że u niektórych pacjentów czynniki te mogą nawet wywoływać lub nasilać zmiany łuszczycowe. Mechanizmy prowadzące do paradoksalnego wywoływania łuszczycy krostkowej są nieznane, a przyszłe badania są niezbędne w celu wyjaśnienia, którzy pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia anty-TNFami w łuszczycy krostkowej.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### Profil bezpieczeństwa na podstawie badań

#### **Sanchez 2017**

Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniach dot. adalimumabu.

**Tabela 10. Analiza bezpieczeństwa**

| Nazwa leku | Rodzaj choroby                   | Całkowita liczba leczonych pacjentów | Poważne zdarzenia niepożądane |
|------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| adalimumab | hiperkeratocytne PP              | 150                                  | Brak                          |
|            | Krostkowa łuszczycy dłoni i stóp | 1                                    | Brak                          |
|            | Krostkowica dłoni i stóp         | 7                                    | Brak                          |
|            | razem                            | 169                                  | Brak                          |

#### **Ohashi 2016**

Autorzy na podstawie innych publikacji stwierdzają, iż rozwój złośliwego chłoniaka był rzadko obserwowany podczas terapii anty-TNF. Ponadto rzadko zgłaszano powikłania hematologiczne, takie jak pancytopenia, neutropenia, niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość i nadkrzepliwość. Jednakże autorzy podkreślają, iż podczas leczenia preparatami anty-TNF powinno się brać pod uwagę ww. zdarzenia niepożądane.

#### **Yawalkar 2009**

Terapia adalimumabem (40 mg raz na tydzień) była dobrze tolerowana, z wyjątkiem zwiększenia masy ciała o 5 kg w ciągu ostatnich 3 miesięcy, które pacjent przypisał terapii.

### 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 25.02.2019].

### 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp w dniu 25.02.2019].

## **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 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-listopad 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 3 322,42 PLN. Dane NFZ dotyczą 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 wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów cierpiących na łuszczycę krostkową dłoni i podeszew przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukanymi wytycznymi obok adalimumabu w leczeniu PPP stosuje się etanercept, a także infliksymab

Przedstawiona w Zleceniu MZ 3-miesięczna wartość netto wnioskowanej terapii dotycząca 6 ampułkostrzykawkę preparatu Humira o mocy 40 mg / 0,8 ml wynosi [REDAKTOWANE]; dodatkowo przedstawiono dawkowanie leku: 40 mg adalimumabu podawane co 2 tygodnie.

Oszacowania kosztu adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ, Komunikatu DGL za styczeń-listopad 2018 r. oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Przyjęto dawkowanie leków zgodne z tym stosowanym w łuszczycy u osób dorosłych. Za autorami analizy ekonomicznej przedstawionej w raporcie HTA do zlecenia nr 56/2017 AOTMiT BIP\*\* założono, iż masa ciała pacjenta wynosi 70 kg.

\*\* <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4973-056-2017-zlc> [dostęp: 26.02.2019 r.]

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. pacjenta = 70 kg; 3 miesiące = 365,25/4 dni |   |                              |
| Źródło                            | Zlecenie MZ <sup>#</sup>                         | Obwieszczenie MZ <sup>§*</sup> /<br>Komunikat DGL <sup>@*</sup> | Komun kat DGL <sup>@**</sup> |
| Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN] | ██████████                                       | 8 410,68 /<br>13 289,66   | 6 679,38                     |

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

<sup>&</sup>Na podstawie Zlecenia MZ; Dawkowanie: 40 mg co 2 tygodnie

<sup>\*</sup>Na podstawie ChPL Humira; Dawkowanie: Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie

<sup>\*\*</sup>Na podstawie ChPL Enbrel; Dawkowanie: Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie

<sup>^</sup>Na podstawie ChPL Remicade; Dawkowanie: 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. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu

<sup>§</sup>Na podstawie wysokości limitu finansowania

<sup>@</sup>Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r

Dodatkowo oszacowano koszt terapii adalimumabem uwzględniając cenę hurtową brutto (CHB) preparatu Humira z Obwieszczenia MZ oraz dawkowanie z ChPL Humira zgodne z tym stosowanym w łuszczycy u osób dorosłych, koszt 3-miesięcznej terapii adalimumabem na podstawie CHB wynosi – 17 454,52 PLN.



## 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 15-20 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 <sup>#</sup> | Obwieszczenie MZ <sup>§</sup><br>/ Komunikat DGL <sup>®</sup> | Komunikat DGL <sup>®</sup> | Komun kat DGL <sup>®</sup> |
| <b>Koszt w skali 3 miesięcy<br/>Liczba pacjentów = 15* [tys. PLN]</b> | ■                        | 126,2 / 199,3   | 100,2                      | 163,3                      |
| <b>Koszt w skali 3 miesięcy<br/>Liczba pacjentów = 20* [tys. PLN]</b> | ■                        | 168,2 / 265,8   | 133,6                      | 217,7                      |

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

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ

<sup>§</sup>Na podstawie wysokości limitu finansowania

<sup>®</sup>Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r

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

- ■ (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 126,2 / 199,3 tys. PLN do 168,2 / 265,8 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](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: palmoplantar pustulosis, psoriasis pustulosa, pustular psoriasis, pustulosis palmoplantaris, pustulosis palmaris et plantaris)

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 20.02.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w terapii łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew.

W wytycznych MBNPF 2012 adalimumab jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu systemowym drugiego rzutu PPP obok alefaceptu, etanerceptu i infliksymabu. W pozostałych wytycznych nie wymienia się adalimumabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu PPP.

W brytyjskich wytycznych BAD z 2017 roku wskazano na brak dowodów na temat leczenia różnych fenotypów łuszczycy, w tym dla łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew. Należy zaznaczyć, że autorzy opracowywania odszukiwali doniesień naukowych typu RCT, przegląd systematyczny oraz badania kohortowe dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych CDA 2016 w przypadku odpornej PPP, jako trzecią linię leczenia wśród leków biologicznych wymienia się etanercept i ustekinumab, natomiast w hiszpańskich wytycznych AEDV 2014 w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew, jako leczenie biologiczne, rekomenduje się stosowanie etanerceptu. W zaleceniach NICE 2012 nie odniesiono się do terapii lekami biologicznymi. W najstarszych odnalezionych rekomendacjach BAD z 2009 wskazano, iż terapie biologiczne nie mogą być zalecane w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <b>BAD 2017</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Praca w pełni finansowania przez BAD   | Wytyczne dotyczą stosowania leków biologicznych w terapii łuszczycy.<br>W pracy wskazano, iż nie odnaleziono dowodów na temat leczenia różnych fenotypów łuszczycy, w tym dla łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew. Autorzy opracowywania odszukiwali doniesień naukowych typu: RCT, przegląd systematyczny oraz badania kohortowe dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa.  |
| <b>CDA 2016</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Liderzy:<br>AbbVie Canada Inc, Amgen Canada Inc, LEO Pharma Inc, Novartis Canada;<br>Partnerzy:<br>Pfizer Canada | Dokument stanowi uzupełnienie Kanadyjskich wytycznych dot. leczenia łuszczycy plackowatej z 2009 r.<br>Leczenie łuszczycy dłoni i stóp (ang. Palmoplantar Psoriasis) i łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew (PPP, ang. Palmoplantar Pustular Psoriasis).<br>Opcje leczenia miejscowego w pierwszej linii PPP: <ul style="list-style-type: none"> <li>• acetonid triamcynolonu lub propionian klobetazolu pod opatrunkiem okluzyjnym (LoE 2+, Grade C*);</li> <li>• kalcypotriol w monoterapii lub połączeniu z takrolimusem lub betametazonem (LoE 3, Grade D);</li> <li>• miejscowa fotochemioterapia PUVA (ang. Psoralen Ultra-Violet A), (LoE 2++, Grade B).</li> </ul> Opcje drugiej linii u odpowiednich pacjentów z PPP: |

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna (LoE 1–, Grade C);</li> <li>• acyretyna (LoE 2++, LoE 3**, Grade C);</li> <li>• leflunomid (LoE 3, Grade D);</li> <li>• celowana fototerapia UVB z zastosowaniem laseru lub lampy ekscymerowej (LoE 3, Grade D).</li> </ul> <p>W przypadku opornej PPP jako trzecią linię leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etanercept (LoE 1–, Grade C);</li> <li>• ustekinumab (LoE 3; LoE 1–;LoE 2–**, Grade C);</li> <li>• u niektórych pacjentów można rozważyć zastosowanie - iniekcji miejscowych do zmian za pomocą acetonidu triamcynolonu, RePUVA (ang. Retinoid PUVA) za pomocą acyretyny i wycięcie migdałków ( LoE 3, Grade D).</li> </ul> <hr/> <p>* The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research &amp;Evaluation (AGREE) Instrument. Available at: <a href="http://www.agreecollaboration.org">www.agreecollaboration.org</a>.</p> <p>**w zależności od uwzględnionych dowodów</p>  |
| <p><b>AEDV 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Podano informacje o konfliktach interesów autorów pracy</p> | <p>Wytyczne dotyczą terapii u pacjentów z łuszczycą w miejscach trudnych do leczenia (paznokcie, skóra głowy, dłonie i podeszwy)<br/>Łuszczycy dłoni i stóp.</p> <p>Dowody dotyczące choroby umiejscowionej na dłoniach i stopach są niewielkie, dlatego też ciężko jest różnicować pomiędzy leczeniem łuszczycy dłoni i stóp a łuszczycą krostkową dłoni i podeszew. Ponieważ niektórzy autorzy donosili o paradoksalnej indukcji PPP podczas stosowania lub przerwania terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, kwestionowano stosowanie tych leków w leczeniu łuszczycy dłoni i stóp.</p> <p>Stosowanie leków biologicznych u pacjentów z łuszczycą, w miejscach trudnych do leczenia (paznokcie, skóra głowy, dłonie i podeszwy), jest wskazane, gdy choroba spełnia jeden z następujących warunków: nie jest kontrolowana za pomocą miejscowego lub konwencjonalnego leczenia systemowego; choroba obejmuje dużą powierzchnię ciała (NAPSI &gt; 10); następuje szybkie pogarszanie się stanu pacjenta; subiektywne postrzeganie ciężkości choroby przez pacjenta (DLQI &gt; 10) lub jednocześnie występowanie łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Wytycznych wskazano, iż etanercept jest dobrą terapią do stosowania w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew [LoE*: I, Grade of recommendation: A]</p> <p>W randomizowanym, kontrolowanym badaniu Bissonnette i wsp. analizowano skuteczność etanerceptu w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Piętnastu pacjentów poddano randomizacji (2: 1) do grupy otrzymującej etanercept w dawce 50 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 3 miesiące, a następnie wszyscy pacjenci w badaniu byli leczeni etanerceptem 50 mg dwa razy w tygodniu przez kolejne 3 miesiące. Po 24 tygodniach zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie PPPASI u pacjentów leczonych etanerceptem przez cały okres trwania badania, ale nie w grupie crossover (P = 0,038, n = 10).</p> <hr/> <p>*Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, TeutschSM, et al. Current methods of the U.S. Preventive Services TaskForce: A review of the process. Am J Prev Med. 2001;20:21---35.</p> |
| <p><b>MBNPF 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak</p>   | <p>Praca dotyczy oceny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu łuszczycy krostkowej.<br/>Łuszczycy krostkowa – postać miejscowa.</p> <p>Terapiami systemowymi pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu PPP są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna (LoE: IB)*;</li> <li>• retinoidy (LoE: III);</li> <li>• PUVA (LoE: III).</li> </ul> <p>Jedynym kontrolowanym placebo badaniem było badanie dotyczące zastosowanie cyklosporyny. W innym kontrolowanym badaniu porównywano PUVA do PUVA z etretynatem (RePUVA). Metotreksat jest uważany przez wielu ekspertów za skuteczny, ale nie ma konkretnych danych dotyczących postaci miejscowej choroby.</p> <p>Terapiami systemowymi drugiego rzutu stosowanymi w leczeniu PPP są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alefacept** (LoE: III);</li> <li>• <u>adalimumab (LoE: III);</u></li> <li>• etanercept (LoE: III);</li> <li>• infliksymab (LoE: III).</li> </ul> <p>Niewielkie otwarte badania wykazały skuteczność stosowania alefaceptu i adalimumabu, podczas gdy skuteczność etanerceptu i infliksymabu przedstawiono w seriach przypadków. Chociaż żadne z badań nie było kontrolowane, poprawa w przypadku alefaceptu była skromniejsza w porównaniu z innymi czynnikami biologicznymi. Otwarte badanie sugeruje, że skojarzenie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> z metotreksatem może być skutecznym połączeniem w leczeniu PPP.</p> <hr/>   |

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <p>*Na podstawie Shekelle 1999, Kategoria: IA – metaanalizy RCT; IB – dowody zawierają przynajmniej jedno RCT; IIA – dowody zawierają przynajmniej jedno kontrolowane badanie bez randomizacji; IIB – dowody zawierają przynajmniej jedno pseudoeksperymentalne (ang. quasiexperimental) badanie; III – badania nieeksperymentalne opisowe; IV – opinie ekspertów, doświadczenie kliniczne autorytetów.</p> <p>Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318:593-6.</p> <p>**Lek wycofany z obrotu na terenie USA w 2011 roku. <a href="https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-us">https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-us</a> [dostęp: 22.02.2019 r.]</p>   |
| <p><b>NICE 2012</b><br/>(wrzesień 2017: dokonano rewizji wytycznych)<br/><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak informacji</p> | <p>Wytyczne dotyczą oceny i leczenia łuszczycy:<br/>W wytycznych wskazano, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć psoralen (stosowany doustnie lub miejscowo) z miejscowym naświetlaniem promieniowaniem A (PUVA) w celu leczenia PPP.</li> <li>Należy zaoferować pacjentom cyklosporynę, jako pierwszy lek systemowy, pacjentom spełniających kryteria terapii ogólnoustrojowej i cierpią na PPP</li> <li>Należy rozważyć leczenie acytretyną u dorosłych, a w wyjątkowych przypadkach u dzieci i młodzieży, w następujących okolicznościach: jeśli metotreksat i cyklosporyna nie są odpowiednie lub zawiodły, a także u osób z łuszczycą krostkową.</li> </ul>  |
| <p><b>BAD 2009</b><br/><u>Źródło finansowania:</u><br/>Podano informacje o konfliktach interesów autorów pracy</p>           | <p>Wytyczne dotyczą stosowania leków biologicznych w łuszczycy.<br/>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapie biologiczne nie mogą obecnie być zalecane w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i podeszew.</li> </ul> <p>Dowody sugerują, że przewlekła łuszczycza dłoniowo-podeszwowa, chociaż związana z łuszczycą w około 20% przypadków, jest odrębną chorobą o odmiennym profilu klinicznym i genetycznym. Dowody te są potwierdzone przez prawie całkowity brak doniesień o korzyściach płynących ze stosowania antagonistów TNF-<math>\alpha</math>, wręcz przeciwnie, coraz więcej doniesień wskazuje na rozwijanie się PPP u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> z powodu innych chorób niż łuszczycza. Jedno niewielkie badanie pilotażowe wskazuje na brak korzyści ze stosowania etanerceptu w dawce 50 mg podawanego co 2 tyg. przez okres 12 tyg. W związku z powyższym stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> powinno być unikane u pacjentów z PPP.</p> |

**AEDV** - Spanish Academy of Dermatology and Venereology; **BAD** - British Association of Dermatologists; **CDA** - Canadian Dermatology Association, Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee; **DLQI** - Dermatology Life Quality Index (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych); **MBNPF** - The Medical Board of the National Psoriasis Foundation; **NAPSI** - Nail Psoriasis Severity Index; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PPPASI** - Palmo-plantar Pustular Psoriasis Area Severity Index

#### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparatory wybrano infliksymab oraz etanercept. Są one wskazywane obok adalimumabu, jako terapie systemowe drugiego rzutu stosowane w leczeniu PPP w pracy MBNPF 2012. Dodatkowo etanercept jest zalecany w rekomendacjach CDA 2016 (w przypadku odpornej PPP jako trzecia linia leczenia) oraz w wytycznych AEDV z 2014 roku. Należy zaznaczyć, iż substancje te, podobnie jak adalimumab, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem oraz z etanerceptem. Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Na podstawie przeglądu systematycznego Sanchez 2017 w tabeli poniżej zestawiono porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji i wybranych komparatorów.

**Tabela 14. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji i wybranych komparatorów**

| Nazwa leku         | Rodzaj choroby                    | Całkowita liczba leczonych pacjentów | Liczba pacjentów, u których zaobserwowano poprawę | Poważne zdarzenia niepożądane   |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| <b>Adalimumab</b>  | Łuszczycza krostkowa dłoni i stóp | 7                                    | 2 (28,6%)   | Brak  |
| <b>Etanercept</b>  |                                   | 23                                   | 13 (56,5%)  | Brak  |
| <b>Infliksymab</b> |                                   | 8                                    | 8 (100,0%)  | Objawy przypominające chorobę posurowiczą (Serum sickness-like infusion reaction), autoimmunologiczne zapalenie wątroby |

## 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 15. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii**

| Ekspert  | Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii   |
|--|--|
| <b>Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce</b>                         | Miejscowe sterydy<br>Local PUVA<br>Acytretyna<br>Cyklosporyna<br>Metotreksat   |
| <b>Technologia najtańsza</b>   | Miejscowe GKS<br>Metotreksat   |
| <b>Technologia najskuteczniejsza</b>   | Acytretyna zgodnie z danymi z piśmiennictwa Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: current treatment and future prospects. Am J Clin Dermatol. 2016;17(4):349–58. |
| <b>Technologia rekomendowana</b>   | j.w. + konsensus PTD dot. terapii łuszczycy  |
| <b>Skuteczność praktyczna</b>  | Wysoka skuteczność i dobre tolerowanie   |
| <b>Rokowania pacjentów</b>   | Choroba jest przewlekła i nawrotowa.   |
| <b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>                       | Ból, problem z chodzeniem, stan zapalny, obniżenie jakości życia   |
| <b>Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii</b> | Brak dostępnych danych. Uważam, że przy braku efektywności konwencjonalnej terapii lub przy przeciwwskazaniach do ich stosowania, korzyści adalimumabu mogą być bardzo duże.                       |

## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Alvarez 2011** Alvarez AC, Rodríguez-Navado I, De Argila D, Rubio FP, Rovira I, Torrelo A, Zambrano A. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab. *Pediatr Dermatol.* 2011 Mar-Apr;28(2):195-7.
- Bogaards 2016** Bogaards NA, de Rie MA. Psoriasisiform Eruption and Worsening of Pustulosis Palmoplantaris After Treatment with Two Anti-TNF- $\alpha$  Inhibitors, Followed by Successful Treatment with Ustekinumab. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016 Dec;6(4):683-688.
- Garraud 2016** Garraud T, Barbarot S, Berthelot JM, Le Goff B. Occurrence of a granulomatous mastitis and aseptic osteitis after anti-TNF therapy in a patient with pustular psoriasis. *Joint Bone Spine.* 2016 Jan;83(1):107-8.
- Ohashi 2017** Ohashi T, Suzuki Y, Yamamoto T. Use of biologics for pustulotic arthro-osteitis in two patients with palmoplantar pustulosis. *J Dermatol.* 2017 Jan;44(1):97-98.
- Sanchez 2017** Sanchez IM: The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatology and Therapy* 2017; 7(4):425-446.
- Yawalkar 2009** Yawalkar N, Hunger RE. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliximab and adalimumab. *Dermatology.* 2009;218(1):79-83.

### Pozostałe publikacje

- AEDV 2014** Sánchez-Regaña M, Aldunce Soto MJ, Belinchón Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, Ferrándiz Foraster C, Puig Sanz L, Daudén Tello E, Vidal Sarró D, Ruiz-Villaverde R, Fonseca Capdevila E, Rodríguez Cerdeira MC, Alsina Gibert MM, Herrera Acosta E, Marrón Moya SE; en representación del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Dec;105(10):923-34.
- BAD 2009** Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009 Nov; 161(5):987-1019.
- BAD 2017** Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen CM, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera EJ, Stoddart J, Strudwicke C, Venning VA, Warren RB, Exton LS, Mohd Mustapa MF. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017 Sep;177(3):628-636. <http://www.bad.org.uk/shared/getfile.ashx?id=5835&itemtype=document> [dostęp: 21.0.2019 r.]
- CDA 2016** Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg.* 2016 Sep;20(5):375-431. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014087/pdf/10.1177\\_1203475416655705.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014087/pdf/10.1177_1203475416655705.pdf) [dostęp: 21.0.2019 r.]
- ChPL Enbrel** Charakterystyka Produktu leczniczego Enbrel [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 26.02.2019 r.]
- ChPL Humira** Charakterystyka Produktu leczniczego Humira [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 26.02.2019 r.]
- ChPL Remicade** Charakterystyka Produktu leczniczego Remicade [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 26.02.2019 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat DGL z 22.02.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-listopad 2018 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7298.html> [dostęp 26.02.2019 r.]
- Kulczycka-Siennicka 2013** Kulczycka-Siennicka L. Leczenie łuszczycy krostkowej – jakie propozycje przynosi konsensus Narodowej Fundacji ds. Łuszczycy? *Dermatologia po dyplomie* Tom 4 Nr 5 2013.
- MBNPF 2012** Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, Kalb RE. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):279-88.
- Misiak-Gałązka 2010** Misiak-Gałązka M, Wolska H. Pustulosis palmoplantaris. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 53-60.
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline Published: 24 October 2012
- 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.;

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.02.2019)**

| Search | Query  | Items found |
|--------|--|-------------|
| #3     | 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]))) AND (((((Pustulosis Palmaris et Plantaris[Title/Abstract]) OR Palmoplantaris Pustulosis[Title/Abstract]) OR ((Pustular Psoriasis[Title/Abstract] AND Sole*[Title/Abstract])) OR ((Pustular Psoriasis[Title/Abstract] AND Palm*[Title/Abstract])))) | 13          |
| #2     | 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]))   | 7250        |
| #1     | Search (((((Pustulosis Palmaris et Plantaris[Title/Abstract]) OR Palmoplantaris Pustulosis[Title/Abstract]) OR ((Pustular Psoriasis[Title/Abstract] AND Sole*[Title/Abstract])) OR ((Pustular Psoriasis[Title/Abstract] AND Palm*[Title/Abstract]))  | 235         |

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.02.2019)**

|    | Searches   | Results |
|----|--|---------|
| 1  | exp pustular psoriasis/  | 3209    |
| 2  | Pustulosis Palmaris et Plantaris.ab,kw,ti.   | 126     |
| 3  | Palmoplantaris Pustulosis.ab,kw,ti.  | 6       |
| 4  | "Palm*" .ab,kw,ti.   | 78877   |
| 5  | "Sole*" .ab,kw,ti.   | 140796  |
| 6  | Pustular Psoriasis.ab,kw,ti.   | 1545    |
| 7  | 4 and 6  | 282     |
| 8  | 5 and 6  | 84      |
| 9  | 1 or 2 or 3 or 6 or 7 or 8   | 3601    |
| 10 | exp adalimumab/  | 29043   |
| 11 | (adalimumab or Humira or Adalimumab-adbm or Amjevita or Adalimumab-atto or Cyltezo or D2E7 Antibody or Antibody, D2E7).ab,kw,ti. | 15845   |
| 12 | 10 or 11   | 29653   |
| 13 | 9 and 12   | 503     |
| 14 | limit 13 to randomized controlled trial  | 10      |
| 15 | limit 13 to meta analysis  | 4       |
| 16 | limit 13 to "systematic review"  | 16      |
| 17 | 14 or 15 or 16   | 28      |

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.02.2019)**

| ID | Search  | Hits |
|----|---|------|
| ID | Search  | Hits |
| #1 | (Palmoplantaris Pustulosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 55   |
| #2 | (Pustulosis Palmaris et Plantaris):ti,ab,kw                               | 5    |
| #3 | (Pustular Psoriasis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)        | 65   |
| #4 | (palm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 3243 |
| #5 | (sole*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 4020 |
| #6 | #3 and #4   | 37   |
| #7 | #3 and #5   | 16   |
| #8 | #1 or #2 or #3 or #6 or #7  | 109  |

|     |  |      |
|-----|--|------|
| #9  | MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees  | 535  |
| #10 | (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) | 1767 |
| #11 | #9 or #10  | 1767 |
| #12 | #8 and #11   | 4    |

## 14.2. Diagram selekcji badań

