



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Hyrimoz (adalimumab)
we wskazaniu:
osutka grudkowo-złuszcząca związana z CARD14
(ICD-10: L40.8)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.90.2020

Data ukończenia: 25.08.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Sandoz GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sandoz GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sandoz GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAPE	Osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ang. <i>CARD14 – Associated Papulosquamous Eruption</i>)
CARD	Domena rekrutacji kaspazy 14 (ang. <i>Caspase Recruitment Domain-containing protein 14</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
IL	Interleukina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MTX	Metotreksat
NBUVB	Naświetlania wąskopasmowym ultrafioletem B (ang. <i>Narrowband Ultraviolet B</i>);
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PUVA	Fotokemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. <i>psoralen ultraviolet A</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.1.4. Dodatkowe informacje	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	17
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	18
8. Piśmiennictwo	19
9. Załączniki.....	20
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	20

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 4 sierpnia 2020 r., znak PLD.4530.1269.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 06.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml we wskazaniu: osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami uzyskanymi do zlecenia adalimumab miałby być stosowany u pacjenta w wieku 9 lat z potwierdzoną mutacją genu CARD14, u którego występuje zespół nakładania łuszczyca i łupież czerwony mieszkowy. Pacjent od września 2019 r. otrzymuje terapię adalimumabem z dobrym efektem.

Lek Hyrimoz podlegał ocenie Agencji m.in. w 2020 r. we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143 z dnia 15 czerwca 2020 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2020 z dnia 19 czerwca 2020 r. były pozytywne. W 2019 r. lek podlegał ocenie we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na poprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111 z dnia 9 grudnia 2019 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 109/2019 z dnia 12 grudnia 2019 r. były negatywne.

Problem zdrowotny

Osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ang. *CARD14 – Associated Papulosquamous Eruption*; CAPE) to nowo rozpoznana jednostka chorobowa, rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie, łącząca cechy łuszczyca i łupież czerwonego mieszkowego. W odnalezionej literaturze brak jest danych dotyczących epidemiologii CAPE. Niemniej od 2018 r. opisano około 20 przypadków choroby. Zgodnie z danymi uzyskanymi z MZ obecnie analizowany wniosek dotyczy drugiego pacjenta z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po rozpoczęciu terapii adalimumabem u pacjentów z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14. Zgodnie z informacją przekazaną w ramach uzupełnienia informacji do zlecenia MZ występujące u pacjenta objawy skórne uniemożliwiają pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie, prowadzą do nerwowości i nadpobudliwości. Obecnie u pacjenta od prawie roku stosowany jest adalimumab z dobrym efektem.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których wskazano, iż w badaniu leczeniem objęto pacjentów pediatrycznych z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14 (CAPE). Odnaleziono 1 badanie prezentujące serię 15 przypadków, spośród których jeden pacjent z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14 otrzymywał adalimumab oraz inne terapie, natomiast pozostali pacjenci przyjmowali metotreksat, PUVA, acytretynę, izotertynoinę, cyklosporynę, etanercept, ustekinumab. W badaniu nie przedstawiono informacji o wieku pacjentów, w jakim rozpoczęto terapię.

U pacjenta stosującego adalimumab uzyskano minimalną odpowiedź na leczenie.

W przypadku etanerceptu, który był stosowany u 9 pacjentów w badaniu 1 pacjent uzyskał prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, 2 częściową, 5 minimalną, natomiast u 1 pacjenta wystąpiło pogorszenie.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Hyrimoz. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. W związku z tym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Pacjent, którego dotyczy wniosek we wcześniejszych liniach leczenia stosował acytretynę, metotreksat i fumaran dimetylu. Obecnie z dobrym skutkiem przyjmuje adalimumab.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia osutki grudkowo-złuszczającej związanej z mutacją CARD14, ani do leczenia łuszczycy lub łupieżu czerwonego u pacjentów z mutacją CARD14, przez co nie jest możliwe określenie technologii nier refundowanych, które mogłyby stanowić alternatywę dla adalimumabu. Ze względu na mechanizm działania jako ewentualne komparatory można uznać inne leki z grupy inhibitorów TNF- α , które są wskazane i zarejestrowane w terapii dzieci z łuszczycą – etanercept. Z grona komparatorów wykluczono ustekinumab, który jest wskazany do stosowania u dzieci z łuszczycą powyżej 12 r.ż., ponieważ pacjent, którego dotyczy wniosek ma 9 lat.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii niezbędne będzie wykorzystanie 3 opakowań po 2 wstrzykiwacze leku Hyrimoz. Łączny koszt netto terapii wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast koszt brutto [REDAKTOWANE]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. cena hurtowa brutto (CHB) opakowania (2 wstrzykiwacze po 40 ml) wynosi 2 041,20 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości 6 123,60 PLN.

Koszt jednego opakowania leku Benepali (etanercept) na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 1 194,10 PLN brutto. Natomiast koszt 12-tygodniowej terapii, przy przyjęciu uproszczonych założeń o masie pacjenta i dawkowania dla łuszczycy, to ok. 3 582 PLN brutto

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

Obecny wniosek stanowi drugie zlecenie w analizowanym wskazaniu. Poprzednie zlecenie dotyczyło innego pacjenta. Uwzględniając te informacje, jak również fakt, iż analizowane wskazanie stanowi nowe rozpoznanie i brak jest niezbędnych danych epidemiologicznych. Odnaleziono jedynie pojedyncze opisy przypadków pacjentów z omawianym wskazaniem, w obliczeniach przyjęto zatem liczebność populacji docelowej wynoszącą 2 pacjentów.

Koszt 3 miesięcznej terapii brutto 2 pacjentów na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniósłby [REDAKTOWANE]. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniósłby 12 247,20 PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Benepali 2 pacjentów wyniosą ok. 7 165 PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 4 sierpnia 2020 r., znak PLD.4530.1269.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 06.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml

we wskazaniu: osutka grudkowo-łuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Podczas rozmowy telefonicznej z pracownikiem Ministerstwa Zdrowia, która odbyła się dnia 10.08.2020 r. uzyskano dodatkowe informacje dotyczące pacjenta. Pracownik MZ doprecyzował, iż u dziecka występuje rzadka odmiana łuszczycy z uogólnionymi erythrodermicznymi zmianami skórnymi obecnymi od 1. r.ż. potwierdzoną mutacją genu CARD14 – zespół nakładania łuszczycy i łupież czerwony mieszkowy. Natomiast podczas rozmowy telefonicznej z lekarzem prowadzącym pacjenta ██████████ uzyskano informację, iż analizowanego wskazania nie można zakwalifikować ani do łuszczycy, ani do łupieżu czerwonego mieszkowego ze względu na odmienny obraz kliniczny, aczkolwiek schorzenia te mają wspólne podłoże genetyczne (mutacja w genie CARD14). Ekspert podkreśliła, iż zakwalifikowanie analizowanego rozpoznania do kodu ICD-10 L40.8 – inna łuszczycy związane jest jedynie ze sprawozdawczością, natomiast wnioskowane wskazanie stanowi nowe rozpoznanie, które nie zostało dotychczas opisane kodem ICD-10.

W dodatkowych informacjach przekazanych przez MZ znalazła się również informacja o objawach towarzyszących chorobie. Poinformowano, iż zapalenie skóry, złuszczenie, głębokie pęknięcia skóry i ból uniemożliwiają pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie. Z powodu złego stanu skóry pacjent staje się nerwowy i nadpobudliwy.

W załączniku do zlecenia przedstawiono szczegółły dotyczące dotychczasowego przebiegu leczenia:

- dietetyczne + emolienty (do 3 m.ż. pacjenta); Acitren (acytretyna) 10 mg (od 3. do 6. r.ż.); cyklosporyna (początkowo w dawce 75 mg, później 100 mg w okresie 08.2017 – 11.2017 r.); metotreksat (7,5 mg/tydz.; 11.2017 – 02.2018 r.), Skilarence (fumaran dimetylu) (w dawkach stopniowo zwiększanych od 30 do 720 mg/dobę w okresie 10.2018 – 08.2019 r.), adalimumab od 09.2019 z dobrym efektem.

Wskazano również, iż wniosek dotyczy pacjenta w wieku 9 lat.

Lek Hyrimoz podlegał ocenie Agencji 2-krotnie:

- w 2020 r. we wskazaniu: trądzik odwrócony-hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2) (trądzik odwrócony) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143 z dnia 15 czerwca 2020 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2020 z dnia 19 czerwca 2020 r. były pozytywne;
- w 2019 r. w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111 z dnia 9 grudnia 2019 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 109/2019 z dnia 12 grudnia 2019 r. były negatywne.

Ocenie Agencji podlegały również inne produkty lecznicze zawierające substancje czynną adalimumab takie jak:

- Imraldi w 2020 r. we wskazaniu trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych;
- Humira 15-krotnie:
 - w 2019 r. w ramach programu lekowego "Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2). Jak również w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: łuszczycy krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3) oraz łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0);
 - w 2018 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) oraz w ramach programu lekowego: "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08);

- w 2017 r. w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) - część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa oka (ICD-10 H20.0, H30.0);
- w 2016 r. w ramach programów lekowych: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”; „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” u dzieci w wieku 4-17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10”;
- w 2015 r. w ramach programów lekowych "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)" - wydłużenie czasu leczenia adalimumabem w programie z 12 miesięcy do 24 miesięcy (program wnioskowany), "Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)" oraz "Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)";
- w 2014 r. w ramach programów lekowych: "Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)" oraz „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.;
- w 2012 r. w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)", "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)" pacjentów dorosłych.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ang. *CARD14 – Associated Papulosquamous Eruption*; CAPE) to nowo rozpoznana jednostka chorobowa, rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie, łącząca cechy łuszczycy i łupieżu czerwonego mieszkowego. Chorobę pierwszy raz opisała Brittany Craiglow w 2018 r. w grupie 15 pacjentów z rodzinnym występowaniem mutacji CARD14. Obecność mutacji w genie domeny wychwytyjącej kaspazy 14 (CARD14) jest niezależnie związana z występowaniem łuszczycy i rodzinnym występowaniem łupieżu czerwonego mieszkowego, co wskazuje na patofizjologiczny związek pomiędzy tymi zaburzeniami.

Źródło: Craiglow 2018

Rozpowszechnienie

W odnalezionej literaturze brak jest danych dotyczących epidemiologii CAPE. Niemniej od 2018 r. opisano około 20 przypadków choroby. Zgodnie z danymi uzyskanymi z MZ obecnie analizowany wniosek dotyczy drugiego pacjenta z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14.

Źródło: Craiglow 2018, Lwin 2018, Signa 2019, Chiramell 2020, Wniosek MZ

Objawy

Objawy osutki grudkowo-złuszczającej związanej z mutacją genu CARD14 obejmują rumień uszu, tułowia i kończyn oraz obecność charakterystycznych blaszek łuszczycowych na twarzy, policzkach i brodzie (brak w okolicy podbródka). Najczęściej objawy pojawiają się w pierwszym roku życia. U większości pacjentów w badaniu Craiglow 2018 występował rogowiec dłoni i podeszew, natomiast u dwóch pacjentów występowało zajęcie rąk przypominające twardzinę. Pomimo iż u dużej części pacjentów występowały cechy typowe dla łupieżu czerwonego mieszkowego, u wielu pacjentów nie występowały zrogowaciałe grudki typowe dla młodzieńczego łupieżu czerwonego mieszkowego. Trzech pacjentów cierpiało na zapalenie stawów, które jest objawem występującym u 5-30% pacjentów z łuszczycą, natomiast niewystępującym u pacjentów z łupieżem czerwonym mieszkowym.

Źródło: Craiglow 2018, Mellett 2020

Diagnostyka

Obecność pojedynczych objawów łuszczycy lub łupieżu czerwonego mieszkowego nie jest specyficzna dla CAPE, dopiero ich nachodzenie na siebie sugeruje obecność choroby. Podczas diagnostyki należy wziąć pod uwagę wczesny początek choroby oraz pozytywny wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy i łupieżu czerwonego mieszkowego. Niezbędne jest przeprowadzenie badania genetycznego w kierunku obecności polimorfizmów w genie CARD14.

Źródło: Craiglow 2018

Rokowanie i leczenie

Choroba źle odpowiada na konwencjonalne terapie miejscowe i leki przeznaczone do stosowania ogólnego w łuszczycy (leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, retinoidy, analogi witaminy D, cyklosporynę).

Źródło: Nieto-Benito 2020, Craiglow 2018, Signa 2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po rozpoczęciu terapii adalimumabem u pacjentów z osutką grudkowo-łuszczającą związaną z CARD14. Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ występujące u pacjenta objawy skórne uniemożliwiają pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie, prowadzą do nerwowości i nadpobudliwości. Obecnie u pacjenta od prawie roku stosowany jest adalimumab z dobrym efektem.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Hyrimoz]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml
Wnioskowane wskazanie	Osutka grudkowo-łuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8)
Wskazania zarejestrowane	<p>Jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów; • młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; • osiowej spondyloartropatii; • łuszczycowego zapalenia stawów; • łuszczycy; • łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży (produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia); • ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS); • chorobie Leśniowskiego-Crohna; • chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; • wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; • zapaleniu błony naczyniowej oka; • zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.
Wnioskowane dawkowanie	40 mg raz na 2 tygodnie* (wnioskowane dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem produktu leczniczego Hyrimoz w łuszczycy)
Droga podania	Podskórna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące (12 tygodni)

*zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) w wieku od 4 do 17 lat zależy od masy ciała pacjenta. Schemat dawkowania: masa ciała od 15 kg do <30 kg - dawka początkowa 20mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień. Masa ciała ≥30 kg - dawka początkowa 40mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podawane co drugi tydzień. Produkt leczniczy Hyrimoz podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W celu podania pełnej dawki 40 mg pacjenci mogą korzystać z ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza z dawką 40 mg.

Źródło: ChPL Hyrimoz, zlecenie MZ

Komentarz Agencji

Należy zauważyć, iż wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez EMA dla leku Hyrimoz, co wskazuje, iż jest to wskazanie off-label. Lek jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży (od 4 r.ż.) z ciężką przewlekłą postacią łuszczycy zwyczajnej (plackowatej).

Potencjalny mechanizm działania inhibitorów TNF-alfa w analizowanym wskazaniu może wynikać z faktu, iż polimorfizm w genie domeny wychwytywującej kaspazy 14 (CARD14) aktywuje czynnik jądrowy NF-κB (ang.

nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), który jest kluczowy dla indukowanej przez TNF- α stymulacji ekspresji IL-17C w ludzkich keratynocytach (IL-17C jest najczęstszą izoformą IL-17 w łuszczycowych zmianach skórnych) (Reynolds 2016). W publikacji Craiglow 2018 w uzasadnieniu dla stosowania ustekinumabu w analizowanym wskazaniu, podkreślono, iż podwyższony poziom NF- κ B prowadzi do zwiększonej aktywności chemokin takich jak IL-8 i CCL20, które prowadzą do rekrutacji i różnicowania komórek zapalnych, tj.: IL-23 wytwarzanych przez komórki dendrytyczne i IL-17 i IL-22 wytwarzanych przez limfocyty T. Adalimumab stanowi inhibitor TNF- α , który w badaniach dotyczących pacjentów z łuszczycą wpływał na obniżenie poziomu IL-17, natomiast w badaniu Cordero-Coma 2013 dotyczącym poziomu cytokin u pacjentów z opornym na leczenie zapaleniem błony naczyniowej oka, adalimumab wpływał na obniżenie poziomu IL-22 (po 6 mies. terapii), co wiązało się ze zmniejszeniem aktywności choroby.

W badaniu Coto-Segura 2016 badano jak obecność polimorfizmu w genie domeny wychwytyjącej kaspazy 14 (CARD14), aktywującej czynnik jądrowy NF- κ B wpływa na odpowiedź kliniczną na leki z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu TNF- α , tj.: adalimumab, etanercept i infliksimab. W badaniu, w którym uczestniczyło 116 pacjentów z łuszczycą, nieodpowiadających lub mających przeciwwskazania do stosowania konwencjonalnych terapii systemowych obecność polimorfizmu w genie CARD14 rs11652075 (Arg820Trp) wiązała się z pozytywną odpowiedzią na leczenie anty-TNF w okresie 24 tyg. OR=3,67, 95% CI (1,37 – 9,84). W badaniu istnienie polimorfizmu rs11652075 w genie CARD14 wiązało się jednocześnie ze zwiększonym ryzykiem łuszczycy.

Źródło: Reynolds 2016, Coto-Segura 2016, Cordero-Coma 2013

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania adalimumabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.08.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dzieci z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14 (CAPE)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	adalimumab	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator NP.	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których wskazano, iż w badaniu leczeniem objęto pacjentów pediatrycznych.

Odnaleziono 1 badanie prezentujące serię przypadków (15 osób), spośród których jeden pacjent z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14 otrzymywał adalimumab. W badaniu nie przedstawiono informacji o wieku pacjentów, w jakim rozpoczęto terapię. W odnalezionym badaniu część pacjentów (9 osób) stosowała również etanercept. Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania u pacjentów wyłącznie etanerceptu.

Charakterystykę badań włączonych do analizy zaprezentowano wraz z wynikami w kolejnym rozdziale opracowania.

Ograniczenia badań i analizy

- Odnaleziono tylko jeden opis przypadku, w którym u pacjenta stosowano adalimumab. Większość dowodów (w postaci serii przypadków) dotyczy stosowania ustekinumabu, który zgodnie z ChPL nie jest wskazany do stosowania u dzieci poniżej 12 r.ż. Nie wiadomo, w jakim wieku był pacjent stosujący adalimumab.

- Nie wiadomo, jaki typ polimorfizmu w genie CARD14 występuje u pacjenta, którego dotyczy wnioszek, stąd trudno jednoznacznie ocenić, czy odpowiada on przypadkowi opisanemu w publikacji Craiglow 2018.
- W publikacji Craiglow 2018 nie zdefiniowano kryteriów minimalnej – całkowitej odpowiedzi na leczenie.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3 Charakterystyka i wyniki badania opisowego włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta	Wyniki
Craiglow 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>National Institutes of Health R01 AR068392 / R01 AR050266 / the Foundation for Ichthyosis and Related Skin Types and Dermatology Foundation to B.G.C. / Yale Centre for Mendelian Genomics U54 HG006504</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Nie zgłoszono</i>	Typ badania: opis serii przypadków Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab Spośród 15 pacjentów w badaniu adalimumab otrzymywała 1 osoba Okres obserwacji: nieznan Czas leczenia: nieznan	U pacjenta rozpoznano CAPE w 6 mies. życia. Występowały u niego zmiany skórne na twarzy, charakterystyczne rezerwy skóry niezmienionej oraz rogowiec dłoni i stóp. U pacjenta nie występowały grudki przymieszkowe.	U pacjenta początkowo zastosowano adalimumab uzyskując minimalną odpowiedź na leczenie. Następnie pacjent otrzymał ustekinumab (1,2 mg/kg co 8 tyg.) uzyskując prawie całkowitą odpowiedź. Kolejną terapię stanowił ksekizumab, na który pacjent uzyskał częściową odpowiedź. Następnie zastosowano guselkumab – odpowiedź nieznan.

W celu przedstawienia skuteczności innych leków, w tym leków z grupy inhibitorów TNF- α poniżej zaprezentowano terapie i wyniki uzyskane przez pozostałych 14 pacjentów. Nie podano wieku pacjentów, ze względu na fakt, iż w publikacji określono jedynie wiek w chwili rozpoznania, a nie rozpoczęcia leczenia.

W przypadku etanerceptu (podobnie jak adalimumab jest wskazany do stosowania u pacjentów pediatrycznych z łuszczycą), który był stosowany u 9 pacjentów w badaniu 1 pacjent uzyskał prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, 2 częściową, 5 minimalną, natomiast u 1 pacjenta wystąpiło pogorszenie.

Tabela 4 Wyniki uzyskiwane przez pozostałych pacjentów, stosujących inne terapie w badaniu Craiglow 2018

	Charakterystyka pacjenta	Wyniki (terapia – odpowiedź na leczenie)
1	Rozpoznanie w 8 mies. życia. Objawy: - zmiany skórne na twarzy - grudki przymieszkowe - rogowiec dłoni i stóp	NBUVB – częściowa
		Izotretynoina – częściowa, prawie całkowita przy dawce 3-4 mg/kg/dzień
		MTX – prawie całkowita
		MTX + etanercept – prawie całkowita
		MTX + ustekinumab 0,7 mg/kg co 12 tyg. – prawie całkowita
2	Rozpoznanie w 8 roku życia. - zmiany skórne na twarzy - charakterystyczne rezerwy skóry niezmienionej - rogowiec dłoni i stóp	MTX – częściowa
		Etanercept – częściowa
3	Rozpoznanie w 2 roku życia. - zmiany skórne na twarzy - rogowiec dłoni i stóp	MTX – minimalna
		Izotretynoina – częściowa
		Etanercept – minimalna
		Ustekinumab (1,1 mg.kg co 12 tyg.) – prawie całkowita
4	Rozpoznanie w 6 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy	Acytretyna – minimalna
		Etanercept – częściowa
5	Rozpoznanie w 3 tyg. życia. - zmiany skórne na twarzy - rogowiec dłoni i stóp	Acytretyna – minimalna
		Ustekinumab (0,87 mg.kg co 12 tyg.) – częściowa

	Charakterystyka pacjenta	Wyniki (terapia – odpowiedź na leczenie)
6	Rozpoznanie w 4 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy - charakterystyczne rezerwy skóry niezmiętej - grudki przymieszkowe - rogowiec dłoni i stóp	NBUVB – częściowa
		Acytretyna – częściowa
7	Rozpoznanie w 7 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy	Etanercept – minimalna
		NBUVB – częściowa
8	Rozpoznanie w 1 roku życia. - zmiany skórne na twarzy - charakterystyczne rezerwy skóry niezmiętej	Etanercept – minimalna
		MTX – częściowa
		Izotretynoina – częściowa
		Ustekinumab (0,87 mg/kg co 12 tyg.) – prawie całkowita
9	Rozpoznanie w 3 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy - charakterystyczne rezerwy skóry niezmiętej - grudki przymieszkowe - rogowiec dłoni i stóp	MTX – minimalna
		Acytretyna – częściowa
		Cyklosporyna – częściowa
		Etanercept – pogorszenie
		PUVA – pogorszenie
		Ustekinumab (0,9 mg/kg co 12 tyg.) – prawie całkowita
10	Rozpoznanie w 1 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy - grudki przymieszkowe - rogowiec dłoni i stóp	MTX – częściowa
		Cyklosporyna – częściowa
		Etanercept – minimalna
		MTX + PUVA – częściowa
11	Rozpoznanie w 1 roku życia. - grudki przymieszkowe - rogowiec dłoni i stóp	Acytretyna – pogorszenie
12	Rozpoznanie w 6 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy - grudki przymieszkowe - rogowiec dłoni i stóp	MTX – minimalna
		Etanercept – minimalna
13	Rozpoznanie w 6 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy - rogowiec dłoni i stóp	NBUVB – częściowa
14	Rozpoznanie w 6 mies. życia. - zmiany skórne na twarzy - rogowiec dłoni i stóp	MTX – częściowa
		Izotretynoina – minimalna

MTX – metotreksat; NBUVB – naświetlania wąskopasmowym ultrafioletem B (ang. narrowband ultraviolet B); PUVA – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. psoralen ultraviolet A)

W badaniu nie przedstawiono informacji na temat bezpieczeństwa stosowanych terapii.

3.1.4. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

W ChPL Hyrimoz podano, że sumaryczny profil bezpieczeństwa leku oparty jest na danych pochodzących od 9 506 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjentów z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) u pacjentów otrzymujących produkt Hyrimoz były 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).

Zgłaszany ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących adalimumab były powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne i gruźlica), reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczka, chłoniaki i chłoniak T – komórkowy wątrobowo-śledzionowy). Zgłaszano również u pacjentów ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach FDA, URPL i EMA nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Hyrimoz.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Hyrimoz. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. W związku z tym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 11.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: „Papulosquamous Eruption” lub mutacji „CARD14”)

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 przy użyciu słów kluczowych: „CARD14”, „papulosquamous eruption”, „psoriasis”, „pityriasis rubra pilaris”, „łuszczyca”, „łupież czerwony”. Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych odnoszących się do leczenia omawianej jednostki chorobowej, a także łuszczyca i łupieżu czerwonego mieszkowego z obecnością mutacji CARD14. Przełożenie wytycznych odnoszących się do leczenia łuszczyca wydaje się nie być możliwe, ze względu na wykazanie oporności na klasyczne formy terapii stosowane w łuszczyca w analizowanym wskazaniu.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia osutki grudkowo-łuszczej związanej z mutacją CARD14, ani do leczenia łuszczyca lub łupieżu czerwonego u pacjentów z mutacją CARD14, przez co nie jest możliwe określenie technologii nierefundowanych, które mogłyby stanowić alternatywę dla adalimumabu. Ze względu na mechanizm działania jako ewentualne komparatory można uznać inne leki z grupy inhibitorów TNF- α . W tej grupie leków oprócz adalimumabu jedynie etanercept jest zarejestrowany do stosowania u dzieci (od 6 r.ż.) z łuszczyca w związku z tym został uznany za potencjalną technologię alternatywną. Należy podkreślić, iż etanercept nie jest zarejestrowany ani we wnioskowanym wskazaniu, ani w łupieżu czerwonym mieszkowym. Z grona komparatorów wykluczono ustekinumab, który jest wskazany do stosowania u dzieci z łuszczyca powyżej 12 r.ż., ponieważ pacjent, którego dotyczy wniosek ma 9 lat.

6. Konkurencyjność cenowa

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii adalimumabem przy wykorzystaniu produktu leczniczego Hyrimoz roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg/0,8 ml, którego dawkowanie określono na 40 mg podawane co 2 tygodnie. Zgodnie ze zleceniem MZ cena brutto leku za opakowanie jednostkowe 2 wstrzykiwacze po 40 ml wynosi [REDACTED].

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii niezbędne będzie wykorzystanie 3 opakowań po 2 wstrzykiwacze, łączny koszt netto terapii wyniesie [REDACTED], natomiast koszt brutto [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. cena hurtowa brutto (CHB) opakowania zawierającego 2 wstrzykiwacze po 40 ml wynosi 2 041,20 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości 6 123,60 PLN.

Jako terapię alternatywną w stosunku do adalimumabu przyjęto etanercept (produkt leczniczy Benepali 25 mg w ampułko-strzykawce). Schemat dawkowania określony w ChPL wskazuje, iż dawkowanie etanerceptu zależy od masy ciała dzieci i młodzieży. Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. W celu uproszczenia oszacowań założono, iż pacjent otrzymuje 25 mg leku co tydzień, a więc jego masa ciała wynosi 31,5 kg. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ etanercept jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań w 4 ampułko-strzykawkach o objętości 0,51 ml, z której każda zawiera 25 mg substancji czynnej. Koszt jednego opakowania leku Benepali na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 1 194,10 PLN brutto. Natomiast koszt 12-tygodniowej terapii to ok. 3 582 PLN brutto.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej i komparatora.

Tabela 5. Koszty 3-mies. terapii produktem leczniczym Hyrimoz (adalimumab) w zależności od źródła danych

Produkt	Źródło danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]*	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Hyrimoz roztwór do wstrzykiwań w ampułko – strzykawce, 40 mg	Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	1 800,00	2 041,20	6 123,60
Benepali roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	1 053,00	1 194,10	3 582,30

*cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej

Ograniczenie analizy stanowi brak możliwości wiarygodnego oszacowania dawkowania, a co za tym idzie kosztów komparatora.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z np. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty. Należy zauważyć, iż proponowana we wniosku cena leku Hyrimoz jest [REDACTED] wynikająca z Obwieszczenia MZ.

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

Zgodnie z danymi uzyskanymi z Ministerstwa Zdrowia obecny wniosek stanowi drugie zlecenie w analizowanym wskazaniu –poprzednie zlecenie dotyczyło innego pacjenta. Uwzględniając te informacje, jak również fakt, iż analizowane wskazanie stanowi nowe rozpoznanie i brak jest niezbędnych danych epidemiologicznych, pozwalających na określenie liczby pacjentów w Polsce z analizowanym rozpoznaniem (odnaleziono jedynie pojedyncze opisy przypadków pacjentów), w obliczeniach przyjęto liczebność populacji docelowej wynoszącą 2 pacjentów.

W przypadku pozytywnej decyzji koszt 3 miesięcznej terapii brutto 2 pacjentów, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniosłby [REDAKTED]. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniosłby 12 247,20 PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Benepali 2 pacjentów wyniosą ok. 7 165 PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oszacowanie wpływu na budżet finansowania leku Hyrimoz we wnioskowanym wskazaniu

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN] – 2 pacjentów
Hyrimoz roztwór do wstrzykiwań w ampułko – strzykawce, 40 mg	
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDAKTED]
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	12 247,20
Benepali roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	7 164,60

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka. Ważnym ograniczeniem jest brak możliwości określenia dawkowania etanerceptu.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Craiglow 2018 Poveda AM, et al., Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III aurelia trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(32):3836-3838.

Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Hyrimoz Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 17.08.2020 r.
- Mellett 2020 Regulation and dysregulation of CARD14 signalling and its physiological consequences in inflammatory skin disease, *Cellular Immunology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104147>
- Signa 2019 Signa S., Campione E., Rusmini M., et al., Whole exome sequencing approach to childhood onset familial erythrodermic psoriasis unravels a novel mutation of CARD14 requiring unusual high doses of ustekinumab, *Pediatric Rheumatology* (2019) 17:38
- Nieto-Benito 2020 Nieto-Benito LM, Baniandres-Rodriguez O, Moreno-Torres A, et al., Clinical response to ustekinumab in CARD14-associated papulosquamous eruption (CAPE) with a new missense mutation in CARD14: a case report and systematic review, *J EADV* 2020
- Chiramel 2020 Chiramel MJ, Sathishkumar D, Edison ES, et al., Two cases of CARD14-associated papulosquamous eruption from India, *Pediatric Dermatology*. 2020;00:1–3.
- Cordero-Coma 2013 Cordero Coma M, Calleja S, Llorente M, et al., Serum Cytokine Profile in Adalimumab-treated Refractory Uveitis Patients: Decreased IL-22 Correlates with Clinical Responses, *Ocular Immunology & Inflammation*, 2013; 21(3): 212–219
- Coto-Segura 2016 Coto-Segura P, Gonzales-Fernandez D, Batalla A et al., Common and rare CARD14 gene variants affect the antitumour necrosis factor response among patients with psoriasis, *British Journal of Dermatology* (2016)
- Reynolds 2016 Reynolds NJ, CARD14 mutations may predict response to antitumour necrosis factor- α therapy in psoriasis: a potential further step towards personalized medicine *British Journal of Dermatology* (2016) 175, pp12–22
- ChPL Lek Benepali Charakterystyka Produktu Leczniczego Benepali, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>, data dostępu: 20.08.2020 r.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 11.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
5	Search: (((Caspase Recruitment Domain-containing protein 14) OR (CARD14)) OR (CARMA2)) OR (BIMP2)	162
4	Search: BIMP2	2
3	Search: CARMA2	13
2	Search: CARD14	132
1	Search: Caspase Recruitment Domain-containing protein 14	34