



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Enbrel (etanercept)
we wskazaniu
deficyt deaminazy adenozynej typu 2 (ICD-10 D84.8)

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

nr OT.422.164.2020

Data ukończenia: 21.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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 przedsiębiorcy Pfizer Europe MA EEIG

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Europe MA EEIG 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 z późn. zm.) 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: Pfizer Europe MA EEIG

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 z późn. zm.) 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

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESMO	European Society of Medical Oncology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EBM	skala jakości dowodów w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu (Evidence Based Medicine)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
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, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
SpA	Spondyloartropatia
DADA2	Deficyt deaminazy adenozyiny typu 2
PAN	Guzkowe zapalenie tętnic
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
CRP	(ang. C-reactive protein) białko C-reaktywne
TNF	(ang. tumor necrosis factor) czynnik martwicy guza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CECR1	Cat eye syndrome critical region protein 1

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Dodatkowe informacje.....	12
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	19
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
8. Piśmiennictwo	21
9. Załączniki.....	22
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3694.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 1 grudnia 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 Enbrel, etanercept, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ampułki, 25 mg, we wskazaniu deficytu deaminazy adenozyminy typu 2 (ICD-10 D84.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Wniosek dotyczy populacji pediatrycznej. Etanercept nie był oceniany we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Niedobór deaminazy adenozyminowej typu 2 (DADA2) jest chorobą autosomalną recesywną wynikającą z mutacji utraty funkcji w ADA2, nazywany genem CECR1 (region chromosomu kociego oka). Początkowo uznano to za zespół objawiający się gorączką, guzkowym zapaleniem tętnic, livedo racemoso, wczesnym początkiem udaru i łagodnym niedoborem odporności. Obraz kliniczny i wiek zachorowania różnią się znacznie nawet u powiązanych pacjentów, a najpoważniejsze objawy obejmują aplazję szpiku, PRCA, neutropenię, choroby wątroby i zaburzenia neurologiczne.

Stwierdzono ponad 170 przypadków niedoboru deaminazy adenozyminowej typu 2 na świecie. Nie znaleziono informacji na temat liczby stwierdzonych przypadków w Polsce.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii od ekspertów dotyczących oceny stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem deficytu deaminazy adenozyminy typu 2 mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedną publikację Sahin 2019, w którym opisano przypadek 9,5-letniego chłopca ze zdiagnozowanym DADA2 na podstawie wcześniej występujących objawów, takich jak ataki gorączki, *livedo reticularis*, niedowład połowiczny prawostronny, egzotropia i opadanie powieki prawego oka oraz ciężkie nadciśnienie złośliwe.

Obserwacja trwała 9 miesięcy, w ciągu której w ramach terapii stosowano etanercept. Nie stwierdzono dalszych ataków, a prawostronny niedowład połowiczny i utrata wzroku ustąpiły całkowicie.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enbrel. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne umieszczone w serwisie UpToDate. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, do których należy etanercept. Stwierdzono, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii 12 dawek 25 mg wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

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

Do 2018 roku odnotowano 170 przypadków DADA2 na świecie. Brak informacji pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w Polsce.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3694.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 1 grudnia 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:

- Enbrel, (etanercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ampułki, 25 mg

we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyiny typu 2 (ICD-10 D84.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że:

- Analizowana pacjentka ma 6 lat, w 6. miesiącu życia dostała udaru pnia mózgu, powikłany był porażeniem nerwu okoruchowego prawego, ze znaczną regresją zmian w 15. miesiącu życia. U dziewczynki rozpoznano ektopowe (występowanie narządu lub tkanki w miejscu innym niż fizjologiczne) położenie nerki prawej, miernie poszerzony układ kielichowo-miedniczkowy, zmiany skórne o charakterze *livedo reticularis*, małogłowie, obecne na skórze plamy cafe au lait, zaburzenia krzepnięcia w wywiadzie, niedokrwistość mikrocytarną przewlekłą. Pacjentka od czasu wystąpienia udaru pozostaje pod stałą opieką hematologiczną oraz kontrolą neurologiczną. Początkowo była leczona preparatami kwasu acetylosalicylowego, przejściowo mannitołem oraz Dexavenem (deksametazon). U dziewczynki przewlekłe utrzymują się podwyższone parametry stanu zapalnego, bez współistniejącej infekcji. Okresowo występują biegunki i zmienny apetyt.
- Po uzyskaniu wyniku badania genetycznego rozpoznano na poziomie pewnym deficyt deaminazy adenozyiny typu 2 (DADA2) i uznano jako przyczynę udaru w mechanizmie autozapalenia drobnych naczyń. Zgodnie ze światowymi doniesieniami przewlekłe leczenie etanerceptem zabezpiecza przed występowaniem udarów ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z rozpoznaniem DADA2.
- W dniu 09.10.2020 wprowadzono do leczenia etanercept w dawce 1 mg/kg podskórną w jednej dawce tygodniowo, uzyskując normalizację wykładników stanu zapalnego oraz poprawę układu czerwonych morfologii krwi obwodowej.

Opinia konsultanta w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na problem zdrowotny

Pacjentka może odnieść korzyść z proponowanego leczenia, dlatego wniosek opiniuję pozytywnie. Uzasadnienie:

*Obecnie 6-letnia dziewczynka, w 6-m miesiącu życia udar pnia mózgu, powikłany porażeniem nerwu okoruchowego prawego, ze znaczną regresją zmian w 15 miesiącu życia. Ponadto u dziewczynki rozpoznano ektopowe położenie nerki prawej, miernie poszerzony układ kielichowo-miedniczkowy, zmiany skórne o charakterze *livedo reticularis*, małogłowie, obecne na skórze plamy cafe au lait, zaburzenia krzepnięcia w wywiadzie, niedokrwistość mikrocytarną przewlekłą. Dziewczynka od czasu wystąpienia udaru pozostaje pod stałą opieką hematologiczną oraz okresowo kontrolą neurologiczną. Początkowo była leczona preparatami kwasu acetylosalicylowego, przejściowo mannitołem oraz Dexavenem. U dziewczynki przewlekłe utrzymują się podwyższone parametry stanu zapalnego, bez współistniejącej infekcji. Ponadto okresowo występują biegunki i zmienny apetyt. Po uzyskaniu wyniku badania genetycznego rozpoznano na poziomie pewnym deficyt deaminazy adenozyiny typu 2 (DADA2) i uznano jako przyczynę udaru w mechanizmie autozapalenia drobnych naczyń. Zgodnie ze światowymi doniesieniami przewlekłe leczenie etanerceptem zabezpiecza przed występowaniem udarów ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z rozpoznaniem DADA2. W dniu 09.10.2020 wprowadzono do leczenia etanercept w dawce 1mg/kg podskórną w jednej dawce tygodniowo, uzyskując normalizację wykładników stanu zapalnego oraz poprawę układu czerwonych morfologii krwi obwodowej. Lek nie jest refundowany w chorobach autozapalnych, a jest lekiem ratującym zdrowie i życie dziecka. Dlatego zwracam się z uprzejmą prośbą o pozytywne rozpatrzenie wniosku.*

Wcześniejsze oceny Agencji

Etanercept nie był oceniany we wnioskowanym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: D84.8 – deficyt deaminazy adenozyiny typu 2.

Niedobór deaminazy adenozyinowej typu 2 (DADA2) jest chorobą autosomalną recesywną wynikającą z mutacji utraty funkcji w genie ADA2, dawniej nazywany genem CECR1 (region chromosomu kociego oka). Początkowo uznano to za syndrom objawiający się gorączką, guzkowym zapaleniem tętnic, sinicą racemiczną, wczesnym początkiem udaru i łagodnym niedoborem odporności. Obraz kliniczny i wiek zachorowania różnią się znacznie nawet u powiązanych pacjentów, a najważniejsze objawy obejmują aplazję szpiku, PRCA, neutropenię, choroby wątroby i zaburzenia neurologiczne.

Niedobór deaminazy adenozyiny 2 (DADA2) jest złożonym układowym schorzeniem autozapalnym, w którym może dominować waskulopatia, rozregulowana funkcja odpornościowa i/lub zaburzenia hematologiczne. Objawy zapalne obejmują okresowe gorączki, wysypkę (często livedo racemoso¹/reticularis²) i zajęcie układu mięśniowo-szkieletowego (ból mięśni, zapalenie stawów, zapalenie mięśni). Zapalenie naczyń, które zwykle rozpoczyna się przed dziesiątym rokiem życia, może objawiać się udarem niedokrwiennym (lakunarnym) i/lub krwotocznym o wczesnym początku lub guzkowym zapaleniem tętnic skórnym lub układowym. Często stwierdza się nadciśnienie i powiększenie wątroby i śledziony.

Źródło: Meyts 2018, Aksentijevich 2019

Epidemiologia

Stwierdzono ponad 170 przypadków niedoboru deaminazy adenozyinowej typu 2 na świecie. Nie znaleziono informacji na temat liczby stwierdzonych przypadków w Polsce.

Źródło: Moens 2018

Rokowanie

8% pacjentów ze stwierdzonym deficytem deaminazy adenozyiny typu 2 umiera z powodu tej choroby przed ukończeniem 30 lat.

Wiek, w którym występują pierwsze objawy jest zmienny: 25% przypadków zgłoszono u pacjentów przed ukończeniem 1. roku życia, zdecydowaną większość przed 10 rokiem życia. Opisano również pojawienie się choroby u dorosłych.

Źródło: Moens 2018

¹ To stan skóry z utrzymującymi się czerwonymi lub fioletowymi przebarwieniami, charakteryzujący się pękniętym, rozgałęzionym, nieciągłym i nieregularnym wzorem. Może być ograniczone do kończyn lub rozproszone. Jest to zwykle pierwsza oznaka ogólnoustrojowego zaburzenia naczyniowego.

² siność siatkowata, sinica siateczkowata, sinica marmurkowata – schorzenie dermatologiczne objawiające się czerwono-niebieskimi plamami na skórze, tworzącymi siateczkę. Wzór ułożenia plam się nie zmienia.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii od ekspertów dotyczących oceny stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem deficytu deaminazy adenozyliny typu 2 mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Enbrel (etanercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ampułki, 25mg
Wnioskowane wskazanie	deficyt deaminazy adenozyliny typu 2 (ICD-10 D84.8)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.</p> <p>Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.</p> <p>Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</u></p> <p>leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.</p> <p>leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.</p> <p>leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.</p> <p>produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.</p> <p><u>Łuszczykowe zapalenie stawów</u></p> <p>leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia</u></p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u></p> <p>leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</u></p> <p>leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p><u>Łuszczyca zwykła (plackowata)</u></p> <p>leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne</p>

	<p>formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów.</p> <p><u>Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży</u></p> <p>leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyca zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.</p> <p>Należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	1 ampułka (25mg) w tygodniu
Droga podania	podskórnice
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących etanerceptu w leczeniu deficytu deaminazy adenozynej typu 2 wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono 10.12.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rozpoznaniem: deficyt deaminazy adenozynej typu 2 (ICD-10 D84.8) u dzieci	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	inhibitory TNF ze szczególnym uwzględnieniem substancji czynnej etanercept	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy w przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden opis przypadku spełniający rozszerzone kryteria włączenia, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowanej definicji populacji dla wnioskowanego wskazania. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej w celu odnalezienia dodatkowych dowodów, które mogły być inaczej indeksowane niż założenia strategii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych odpowiedniej jakości i z właściwego poziomu EBM dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedno badanie Sahin 2019, w którym opisano przypadek 9,5-letniego chłopca ze zdiagnozowanym DADA2 na podstawie wcześniej występujących objawów, takich jak ataki gorączki, *livedo reticularis*, niedowład połowiczny prawostronny, egzotropia i opadanie powieki prawego oka oraz ciężkie nadciśnienie złośliwe.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Sahin 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie zadeklarowano</p>	<p>- <u>rodzaj badania:</u> opis przypadku</p> <p>- <u>okres obserwacji:</u> okres obserwacji wyniósł 9 miesięcy</p> <p>- <u>interwencja:</u> etanercept w dawce 0,8 mg/kg dwa razy w tygodniu</p>	<p><u>chłopiec w wieku 9,5 lat ze zdiagnozowanym DADA2</u></p> <p><u>objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ataki gorączki • <i>livedo reticularis</i> • niedowład połowiczny prawostronny • egzotropia • opadanie powieki prawego oka • ciężkie nadciśnienie złośliwe <p><u>wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg/dobę • esmosol • amlodypina • enalapril • minoksydyl • kortykosteroidy w dawce 1 g/m²/dobę • azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę • cyklofosfamid w dawce 1 g/m²/dobę

DADA2 – deficyt deaminazy adenozyiny typu 2

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Sahin 2019

Pacjent wykazywał objawy takie jak: wysoka gorączka, *livedo reticularis*, wykazano niedrożność tętnicy nerkowej oraz ciężkie nadciśnienie złośliwe (leczone za pomocą wlewu esmololu i amlodypiny, enalaprilu, a następnie doustnie minoksydylem).

Po wykluczeniu innych chorób zdiagnozowano guzkowe zapalenie tętnic (PAN). Wystąpiła oporność na konwencjonalną terapię PAN: kortykosteroidy (1 g/m²/dobę), azatiopryna (2 mg/kg/dzień) i cyklofosfamid (1 g/m²/dzień). Wczesny początek objawów PAN (poniżej 8 lat wieku) z dominującymi cechami neurologicznymi i wywiadem rodzinnym skłoniły do rozważenia choroby DADA2. Zostało to potwierdzone przez wykrycie homozygotycznej mutacji G47R (C139G>A) w drugim eksonie genu CECR1 przez sekwencjonowanie Sangera, a aktywność enzymatycznego ADA2 w osoczu została zmniejszona do 3,8 mU/g białka.

Rozpoczęto leczenie za pomocą inhibitora TNF (etanercept 0,8 mg/kg, dwa razy w tygodniu), po którym ustąpiły wszystkie objawy kliniczne (nawracające epizody gorączki, nadciśnienie, zwiększone stężenie reagentów ostrej fazy). Po 2 miesiącach leczenia nie było potrzeby stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. Obserwacja na terapii trwała 9 miesięcy. Nie stwierdzono dalszych ataków, prawostronny niedowład połowiczny i utrata wzroku ustąpiły całkowicie. Regularnie uczęszcza do szkoły i uprawiać takie same zajęcia fizyczne jak jego rówieśnicy.

Komentarz analityków Agencji – ograniczenia

Badanie jest opisem przypadku. Objawy występujące u chłopca różnią się od tych przedstawionych w zleceniu. Nie opisano występowania udarów ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłej niedokrwistości mikrocytarnej, biegunek, braku apetytu. Proces i sposób leczenia w opisie przypadku różnił się od wnioskowanego, wyróżniając podawanie mniejszej dawki etanerceptu w stosunku do masy ciała pacjenta.

Jakość dowodu oceniono na bardzo niską, obarczoną dużym ryzykiem niepewności.

3.2. Dodatkowe informacje

W ramach przeglądu systematycznego badań odnaleziono badania przeglądowe opisujące przebieg choroby deficytu deaminazy adenozykowej typu 2 i zastosowania inhibitorów TNF (w tym substancji czynnej etanercept).

W publikacji Navon Elkan 2014 zalecono wykorzystanie inhibitorów TNF szczególnie w ciężkich przypadkach układowego zapalenia naczyń związanych z DADA2. Wyniki przedstawione w tym artykule wskazują, że waskulopatia nakładająca się na guzkowe zapalenie tętnic może być spowodowana zmniejszoną aktywnością ADA2, z powodu recesywnych mutacji w genie CECR1. Zapalenie naczyń charakteryzuje się zróżnicowanym wiekiem wystąpienia, ciężkością przebiegu w narządach zajętych chorobą. DADA2 może być błędnie zdiagnozowane jako guzkowe zapalenie tętnic (PAN). W załączniku do publikacji przedstawiono opis 5 przypadków leczonych na guzkowe zapalenie tętnic z wykorzystaniem etanerceptu w skojarzeniach lub w monoterapii. Obserwacje trwały od jednego roku do 18 lat. We wszystkich przypadkach zaraportowano remisję, w trzech kontynuowano terapię.

Zgodnie z publikacją Moens 2018, PAN i wczesny udar lakunarny (niedokrwienno) były głównymi cechami klinicznymi DADA2 opisanymi w dwóch wstępnych publikacjach, odzwierciedlając dominujący obraz kliniczny. DADA2 został początkowo opisany jako stan charakteryzujący się wczesnym początkiem, gorączką, PAN, *livedo racemosa*, chorobą wątroby, typowym udarem lakunarnym i łagodnym niedoborem odporności. Objawy hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczna, czysta aplazja czerwonych krwinek, limfopenia, neutropenia i trombocytopenia rozszerzyło złożony obraz kliniczny. Leczenie podstawowe DADA2 opiera się na wykorzystaniu inhibitorów TNF. Istnieje też terapia ratująca życie pacjentów, polegająca na przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

W publikacji Aksentijevich 2019 stwierdzono, że leki przeciwnowotworowe z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (anti-TNF) (etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab, certolizumab) są lekami z wyboru zarówno dla objawowych, jak i bezobjawowych osób z homozygotycznymi recesywnymi wariantami ADA2. Zapobiegają i eliminują objawy choroby autoimmunologicznej lub zapalenia naczyń, zmniejszają ryzyko udaru niedokrwienno, łagodzą niedobory odporności, powiększenie wątroby i śledziony. Produkty lecznicze anti-TNF wpływają korzystnie na wzrost i rozwój dzieci dotkniętych chorobą oraz stabilizują parametry hematologiczne.

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak). Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania

produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$ pacjentów) należą: infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych

czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane.

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Guzy łone i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów łonych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladeść). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia). Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enbrel. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 11.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <https://ptr.net.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Genetyczne (PTG), <https://ptgen.pl/>;
- European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/>;
- European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT), <https://www.esgct.eu/>;
- UpToDate <https://www.uptodate.com/>;
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne umieszczone w serwisie UpToDate. Serwis UpToDate zawiera recenzowane materiały oparte na dowodach naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
UpToDate 2020	<p>Autoinflammatory diseases mediated by NFκB and/or aberrant TNF activity</p> <p>Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2)</p> <p>[Choroby autozapalne, w których pośredniczy NFκB i / lub nieprawidłowa aktywność TNF</p> <p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w chorobie DADA2]</p> <p>Patogeneza DADA2 nie została w pełni poznana. Blokada TNF jest niezwykle skuteczna w zapobieganiu nawracającym epizodom zapalenia naczyń. Terapia ta jest mniej skuteczna w przypadku cytopenii i może kompl kować niedobór odporności.</p> <p>Terapia glukokortykoidami jest skuteczna w chorobach autoimmunologicznych, w których pośredniczy NFκB, chociaż często odbywa się to kosztem niedopuszczalnej toksyczności. Pomocna może być blokada mediatorów, takich jak TNF, interleukina (IL) 1 i IL-6 (cytokiny indukowane przez NFκB, które z kolei wyzwalają dalszą aktywację NFκB poprzez wiązanie się z ich receptorami powierzchniowymi). Antagoniści TNF są szczególnie skuteczni w stanach, takich jak zespół Blau, haploinsuficjencja RELA oraz objawy zapalenia naczyń i zapalenia związane z niedoborem deaminazy adenozyminy 2 (DADA2). Blokada IL-1 jest szczególnie skuteczna w przypadku zespołu okresowego związanego z receptorem TNF 1 (TRAPS). Kolchicyna i inhibitor m krotubul, bogate w leucynę powtórzenie i inflamasom zawierający domenę pirynową 3 (NALP3), może być pomocna w haploinsuficjencji A20 (HA20). Rola inhibitorów kinazy janusowej (JAK) pozostaje nieokreślona. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą odgrywać rolę pomocniczą.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

DADA2 – deficyt deaminazy adenozyminy typu 2; NFκB- (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) wzmacniacz łańcucha lekkiego czynnika jądrowego kappa aktywowanych komórek B.; TRAPS – (ang. tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) okresowy zespół związany z receptorem czynnika martwicy nowotworu; NALP3 – domena pirynowa 3; JAK – kinazy janusowe.

Odnaleziono wytyczne kliniczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, do których należy etanercept. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne oraz opinie eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające, które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. W obrocie znajdują się generyczne produkty zawierające etanercept – Benepali, Erelzi i Nepexto. Benepali i Erelzi znajdują się na aktualnej liście refundacyjnej, przy czym Erelzi 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml wyznacza podstawę limitu.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 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.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Enbrel 25 mg

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe 25 mg [PLN]	Koszt 3 miesiące terapii [PLN] (25 mg co tydzień)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ – na podstawie ceny hurtowej	334,69 (netto) ^B 361,46 (brutto)	4 016,25 (netto) ^B 4 337,55 (brutto)
według aktualnego obwieszczenia MZ – na podstawie limitu finansowania	249,38 (netto) 269,33 (brutto)	2 992,50 (netto) 3 231,90 (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B od ceny hurtowej brutto odjęto wartość VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii 12 dawek 25 mg wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. z uwagi na instrumenty podziału ryzyka.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Do 2018 roku odnotowano 170 przypadków DADA2 na świecie. Brak informacji pozwalających na oszacowanie populacji docelowej w Polsce. Dane przedstawiające koszty terapii przedstawione dla pojedynczej pacjentki umieszczone zostały w rozdziale 6. *Konkurencyjność cenowa*.

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

- Sahin 2019** Sezgin Sahin, Amra Adrovic, Kenan Barut, Selen Baran, Eda Tahir Turanli, Nur Canpolat, Osman Kizilkilic, Ozan Ozkaya & Ozgur Kasapcopur (2019): A 9.5-year-old boy with recurrent neurological manifestations and severe hypertension, treated initially for polyarteritis nodosa, was subsequently diagnosed with adenosine deaminase type 2 deficiency (DADA2) which responded to anti-TNF- α , Paediatrics and International Child Health, DOI: 10.1080/20469047.2018.1559495

Rekomendacje kliniczne

- Up To Date 2020** Peter A Nigrovic, MD Section Editor: Jordan S Orange, MD, PhD Deputy Editor: Elizabeth TePas, MD, MS, Autoinflammatory diseases mediated by NFkB and/or aberrant TNF activity

Pozostałe publikacje

- ChPL Enbrel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
- Aksentijevich 2019** Aksentijevich I, Sampaio Moura N, Barron K. Adenosine Deaminase 2 Deficiency. 2019 Aug 8. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
- Moens 2018** Moens L, Hershfield M, Arts K, Aksentijevich I, Meyts I. Human adenosine deaminase 2 deficiency: A multi-faceted inborn error of immunity. *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):62-72. doi: 10.1111/imr.12722. PMID: 30565235.
- Navon Elkan 2014** Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, Zlotogorski A, Berkun Y, Press JJ, Mukamel M, Voth I, Hashkes PJ, Harel L, Hoffer V, Ling E, Yalcinkaya F, Kasapcopur O, Lee MK, Kleivit RE, Renbaum P, Weinberg-Shukron A, Sener EF, Schormair B, Zeligson S, Marek-Yagel D, Strom TM, Shohat M, Singer A, Rubinow A, Pras E, Winkelmann J, Tekin M, Anikster Y, King MC, Levy-Lahad E. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):921-31. doi: 10.1056/NEJMoa1307362. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552285.
- Meyts 2018** Meyts, I., Aksentijevich, I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol* **38**, 569–578 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0525-8>
- Van Eyck 2015** Lien Van Eyck, Michael S. Hershfield, Diana Pombal, Susan J. Kelly, Nancy J. Ganson, Leen Moens, Glynis Frans, Heidi Schaballie, Gert De Hertogh, James Dooley, Xavier Bossuyt, Carine Wouters, Adrian Liston, Isabelle Meyts, Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 135, Issue 1, 2015, Pages 283-287.e5, ISSN 0091-6749, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.010>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674914014808>)
- Hashem 2017** Hashem H, Kelly SJ, Ganson NJ, Hershfield MS. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2), an Inherited Cause of Polyarteritis Nodosa and a Mimic of Other Systemic Rheumatologic Disorders. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Oct 5;19(11):70. doi: 10.1007/s11926-017-0699-8. PMID: 28983775.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	("etanercept"[MeSH Terms] OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields]) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields]) OR "antitnf"[All Fields]) AND ("ada2"[All Fields] OR "dada2"[All Fields] OR "adenosine deaminase 2"[All Fields] OR ("deaminase"[All Fields] OR "deaminases"[All Fields]) OR ("adenosine deaminase"[MeSH Terms] OR ("adenosine"[All Fields] AND "deaminase"[All Fields]) OR "adenosine deaminase"[All Fields] OR ("adenosine"[All Fields] AND "aminohydrolase"[All Fields]) OR "adenosine aminohydrolase"[All Fields]) OR ("schmid fraccaro syndrome"[Supplementary Concept] OR "schmid fraccaro syndrome"[All Fields] OR "cat eye syndrome"[All Fields]) OR "immunodeficiency"[All Fields]) AND ("child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])	28
7	("etanercept"[MeSH Terms] OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields]) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields]) OR "antitnf"[All Fields]) AND ("ada2"[All Fields] OR "dada2"[All Fields] OR "adenosine deaminase 2"[All Fields] OR ("deaminase"[All Fields] OR "deaminases"[All Fields]) OR ("adenosine deaminase"[MeSH Terms] OR ("adenosine"[All Fields] AND "deaminase"[All Fields]) OR "adenosine deaminase"[All Fields] OR ("adenosine"[All Fields] AND "aminohydrolase"[All Fields]) OR "adenosine aminohydrolase"[All Fields]) OR ("schmid fraccaro syndrome"[Supplementary Concept] OR "schmid fraccaro syndrome"[All Fields] OR "cat eye syndrome"[All Fields]) OR "immunodeficiency"[All Fields])	132
6	"etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields] OR "antitnf"[All Fields]	14 682
5	"etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields]	8 819
4	((("Enbrel"[Title/Abstract] AND ("etanercept"[MeSH Terms] OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields]))) OR "antitnf"[All Fields]) AND ("ada2"[All Fields] OR "dada2"[All Fields] OR "adenosine deaminase 2"[All Fields] OR ("deaminase"[All Fields] OR "deaminases"[All Fields]) OR ("adenosine deaminase"[MeSH Terms] OR ("adenosine"[All Fields] AND "deaminase"[All Fields]) OR "adenosine deaminase"[All Fields] OR ("adenosine"[All Fields] AND "aminohydrolase"[All Fields]) OR "adenosine aminohydrolase"[All Fields]) OR ("schmid fraccaro syndrome"[Supplementary Concept] OR "schmid fraccaro syndrome"[All Fields] OR "cat eye syndrome"[All Fields]) OR "immunodeficiency"[All Fields])	69
3	"ada2"[All Fields] OR "dada2"[All Fields] OR "adenosine deaminase 2"[All Fields] OR ("deaminase"[All Fields] OR "deaminases"[All Fields]) OR ("adenosine deaminase"[MeSH Terms] OR ("adenosine"[All Fields] AND "deaminase"[All Fields]) OR "adenosine deaminase"[All Fields] OR ("adenosine"[All Fields] AND "aminohydrolase"[All Fields]) OR "adenosine aminohydrolase"[All Fields]) OR ("schmid fraccaro syndrome"[Supplementary Concept] OR "schmid fraccaro syndrome"[All Fields] OR "cat eye syndrome"[All Fields])	21 170
2	"child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]	2 851 473
1	"etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields]	8 761