



IGNORANTIA NOCET

Humira® (adalimumab) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o. o

Warszawa, 20.03.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Koncepcja analizy; * Kontrola jakości; * Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Tworzenie strategii wyszukiwania; * Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; * Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; * Opis ograniczeń i dyskusji; * Opracowywanie wyników i wniosków. * Kontrola obliczeń; * Ocena homogeniczności; * Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; * Podsumowanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; * Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; * Opracowywanie wyników; * Opis i ocena jakości opracowań wtórnych; * Ocena jakości informacji; * Ocena stosunku korzyści do ryzyka; * Charakterystyka badań włączonych do analizy; * Opis definicji punktów końcowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	25
2. Metodyka.....	25
3. Przegląd systematyczny	27
3.1. Źródła danych	27
3.2. Selekcja odnalezionych badań	28
3.3. Ocena jakości badań.....	28
3.4. Strategia wyszukiwania	29
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	30
3.6. Badania włączone	33
3.6.1. Opracowania wtórne	36
3.6.2. Badania pierwotne	36
3.6.3. Dodatkowe publikacje	54
3.7. Ocena homogeniczności	55
3.8. Ekstrakcja danych	61
3.9. Ocena jakości informacji	63
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	67
3.11. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC	70
3.11.1. Odpowiedź HiSCR	71

3.11.2. Odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA	80
3.11.3. Ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok	85
3.11.4. Zaostrzenie objawów choroby	98
3.11.5. Wynik w skali Hurley	100
3.11.6. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa	103
3.11.7. Nasilenie bólu	105
3.11.8. Jakość życia	112
3.11.9. Produktywność w pracy	120
3.11.10. Wynik według kwestionariusza PHQ-9	121
3.11.11. Wynik w skali HAD	123
3.11.12. Zadowolenie z leczenia według kwestionariusza TSQM	124
3.11.13. Stosowanie terapii ratunkowych	125
3.11.14. Stężenie CRP	128
3.12. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC	129
3.12.1. Zgon	131
3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia	133
3.12.3. Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia	138
3.13. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu	177
3.13.1. Dane z II okresu badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	177
3.13.2. Dane z publikacji <i>Zouboulis 2019</i>	197
3.14. Ocena skuteczności praktycznej ADA na podstawie badania obserwacyjnego	208

3.14.1. Odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA	208
3.14.2. Aktywność choroby skali HS-PGA.....	209
3.14.3. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa	210
3.14.4. Wynik w skali DLQI	210
3.15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w populacji młodzieży od 12 r.ż.	212
3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	216
3.16.1. Ocena na podstawie raportu PSUR.....	216
3.16.2. Ocena na podstawie dokumentów EMA.....	223
3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	226
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	226
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018</i>	230
3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	239
3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>URPLWMIpB 2008</i>	255
3.17.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	255
3.17.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	257
4. Ograniczenia.....	258
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	261
6. Dyskusja	275
7. Załączniki	284
7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz.....	284

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	295
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	298
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	299
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	300
7.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	309
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	312
7.7.1. <i>Kimball 2012</i>	312
7.7.2. <i>PIONEER I</i>	317
7.7.3. <i>PIONEER II</i>	322
7.7.4. <i>Zouboulis 2019</i>	327
7.7.5. <i>Kyriakou 2018</i>	330
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	333
7.9. Skale oceny jakości badań.....	336
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	342
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	343
8. Spis tabel	345
9. Spis rysunków	351
10. Bibliografia.....	355

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AN	ang. <i>abscess and inflammatory nodule count</i> – liczba ropni i guzków zapalnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko ostrej fazy
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HAD	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – szpitalna skala oceny lęku i depresji
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HiSCR	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> – odpowiedź kliniczna u chorych na HS
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HS	łac. <i>Hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
HS-PGA	ang. <i>Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment</i> – skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy

Skrót	Rozwinięcie
HSTCL	ang. <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i> – wątrobowo-śledzionowy chłoniak z komórek T
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHS-4	ang. <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System</i> – międzynarodowy system oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR	ang. <i>interactive voice response</i> – interaktywna obsługa osoby dzwoniącej
IWR	ang. <i>interactive web response</i> – interaktywny system internetowy
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last-observation-carried-forward</i> – metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Patient's Global Assessment</i> – narzędzie służące do oceny przez chorych

Skrót	Rozwinięcie
PHQ-9	ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i> – kwestionariusz oceny zdrowia chorego numer 9, służący do samodzielnej oceny objawów depresji przez chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRR	ang. <i>responders plus partial responders</i> – chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz służący do oceny zadowolenia z leczenia
TWPI	ang. <i>Total Work Productivity Impairment</i> – ocena całkowitej utraty produktywności pracy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPAI-SHP	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem</i> – kwestionariusz oceny upośledzenia produktywności i aktywności

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (Zouboulis 2018, Maarouf 2018, Saunte 2017, Kim 2016, Andersen 2016, Ingram 2015 (wraz z publikacją Ingram 2016 i publikacją Ingram 2017¹), Van Rappard 2013, Gisondi 2013 i Blok 2013) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Celem odnalezionych

¹ W publikacji Ingram 2017, wykonano aktualizację przeglądu Ingram 2015

przeeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym adalimumabu) w leczeniu chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych. Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w 2017 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy wyłączono następujące badania pierwotne:

- ⊕ 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy – *PIONEER I* i *PIONEER II* (publikacja *Kimball 2016b* i publikacja *Giamarellos-Bourboulis 2017*, w której przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy danych do badań *PIONEER I* i *PIONEER II*), w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC² (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające) w populacji dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub z nietolerancją leczenia, bądź przeciwwskazaniami względem leczenia doustnymi antybiotykami;
- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy – *Kimball 2012* (wraz z publikacją *Kimball 2016a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji chorych z badania *Kimball 2012*, u których liczba ropni i guzków zapalnych ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 , publikacją *Gottlieb 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla podgrupy kobiet i publikacją *Scheinfeld 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* w odniesieniu do wpływu terapii ADA na odczuwanie bólu i objawy depresji u chorych uczestniczących w badaniu *Kimball 2012*), w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC³ w populacji dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów

² W badaniach opisywano grupę kontrolną jako placebo (PLC), ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla ADA+BSC vs PLC+BSC

³ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla ADA+BSC vs PLC+BSC

- potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których wykazano brak odpowiedzi lub nietolerancję leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie;
- ⊕ publikację *Zouboulis 2019*, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) oraz fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥60 tyg.);
 - ⊕ jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne badanie *Kyriakou 2018*, w którym uczestniczyli dorośli chorzy ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, stosujący ADA przez przynajmniej 24 tygodnie.

Dodatkowo w raporcie uwzględniono uzupełniające wyniki do badania *Kimball 2012* i badań *PIONEER I* i *PIONEER II* przedstawione w publikacji *EMA 2015*. W raporcie uwzględniono także odnaleziony w wyniku przeszukiwania strony EMA⁴ dokument z 2016 roku dotyczący oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia.

Badania *PIONEER I*, *PIONEER II* i *Kimball 2012* porównano w raporcie pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych. Homogeniczność badań *PIONEER I*, *PIONEER II* oceniono w większości domen jako wysoką lub średnią. Niewielkie rozbieżności odnotowano w odniesieniu do danych demograficznych (np. odsetka chorych palących tytoń i średniej masy ciała w grupie badanej) oraz w stosunku do rodzaju stosowanego leczenia wspomagającego w badaniu. Uznano jednak, że mimo tych rozbieżności ogólną homogeniczność tych badań należy uznać za średnią i wyniki tych badań mogą zostać poddane metaanalizie. Homogeniczność badań *PIONEER I*, *PIONEER II* względem badania *Kimball 2012* oceniono jako natomiast jako niską. Odnotowano bowiem rozbieżności między ocenianymi badaniami w zakresie liczebności grup badanych i kontrolnych, okresu obserwacji (dla części punktów końcowych), definicji części analizowanych punktów końcowych, rodzaju leczenia wspomagającego czy danych demograficznych chorych biorących udział w badaniu (m.in. dotyczących udziału w badaniu *Kimball 2012* niewielkiego odsetka chorych w I stopniu nasilenia choroby w skali Hurley). W związku z powyższym uznano, że wyniki badań *PIONEER I* i *II* nie zostaną zmetaanalizowane z wynikami badania *Kimball 2012*.

⁴ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu EMA 2015 i dokumentu EMA 2016. [REDACTED]

WYNIKI

Skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem BSC oceniono na podstawie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy *PIONEER I* i *PIONEER II* – ocena do 12 tyg. okresu obserwacji (I okres trwania badania *PIONEER I* i *PIONEER II*) oraz randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania II fazy *Kimball 2012* – ocena do 16 tyg. okresu obserwacji.

Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* ocena częstości występowania **odpowiedzi HiSCR⁵** (co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych) po 12 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź HiSCR jest klinicznie znaczącym wskaźnikiem związanym z wieloma pozytywnymi aspektami zdrowotnymi, które postrzegane są jako istotne dla chorych na HS (znaczną poprawę jakości życia, zmniejszenie najgorszego możliwego odczuwalnego bólu, większe usprawnienia w działaniach związanych i niezwiązanych z pracą, większa satysfakcja z leczenia oraz mniejszy wpływ HS na życie chorych).

W przypadku oceny w ogólnej populacji chorych, zarówno w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* jak i w analizie zintegrowanej oraz metaanalizie wyników tych dwóch badań wykazano, iż odpowiedź HiSCR w czasie 12 tygodni leczenia występowała zdecydowanie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Podobne wyniki wykazano także w przypadku większości analizowanych podgrup chorych. Średni czas trwania odpowiedzi HiSCR w

⁵ ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – odpowiedź kliniczna u chorych na HS

badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana) wynosił około 34 dni w grupie stosującej ADA+BSC oraz około 17 dni w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Odnotowany czas trwania odpowiedzi w grupie stosującej ADA+BSC może się wydawać dość krótki, ale należy zauważyć, iż średni czas trwania odpowiedzi HiSCR oceniano w publikacji *Giamarellos-Bourboulis 2017* jedynie w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badań *PIONEER I* i *PIONEER II*. W badaniu *Kimball 2012* częstość występowania odpowiedzi HiSCR oceniano w ramach analizy *post-hoc*. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015*, w przypadku ogólnej populacji mITT⁶ (ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT), odpowiedź HiSCR odnotowano w czasie 12 tygodni leczenia częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej (odpowiednio około 61% vs 16% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niskie wartości parametru NNT⁷ uzyskane dla tego punktu końcowego w analizowanych badaniach (tj.≤7), świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu *Kimball 2012* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania po 16 tygodniach leczenia **odpowiedzi klinicznej**, definiowanej jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby w skali HS-PGA⁸ i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. W przypadku oceny w populacji ogólnej zarówno po 12 tygodniach terapii jak i po 16 tygodniach leczenia, odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA (aktywność choroby: brak, minimalna lub łagodna i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie), występowała zdecydowanie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Również w przypadku większości rozpatrywanych podgrup także wykazano większą częstość występowania odpowiedzi klinicznej wśród chorych stosujących badaną interwencję niż w przypadku osób otrzymujących terapię PLC+BSC. Niskie wartości parametru NNT uzyskane dla tego punktu końcowego (tj.≤9) świadczą o dużej sile badanej interwencji.

⁶ tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥3, liczba sączących się przetok wynosiła ≤20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy

⁷ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

⁸ ang. *Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment* – skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy

Korzystny wpływ terapii ADA+BSC wykazano także w odniesieniu do częstości występowania zmiany liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok (m.in. redukcja wskaźnika AN⁹ o co najmniej 50, 75 i 100% występowała w analizowanych badaniach częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami były w większości przypadków istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC).

W czasie 12 tygodni terapii co najmniej 1 **zaostrenie objawów choroby**¹⁰ odnotowano w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej (odpowiednio 13,7% i 11,0% chorych) niż w przypadku chorych stosujących PLC+BSC (około 36% i 35% chorych). Różnica między grupami zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla badań *PIONEER I* i *PIONEER II*, jak i w przypadku metaanalizy wyników tych badań, była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT (tj. wynosząca 5), świadczy o dużej sile badanej interwencji. Co ważne średni czas trwania zaostrenia choroby w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* był zdecydowanie krótszy w grupie badanej niż kontrolnej (wynosił odpowiednio około 19 i 32 dni). Na podstawie danych wskazanych przez autorów publikacji można stwierdzić, iż w obu analizowanych badaniach różnica między grupami była dla tego punktu końcowego istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC.

W odniesieniu do oceny jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi u chorych w badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* wykazano, iż średnia poprawa **wyniku w skali DLQI**¹¹ po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Co więcej różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla każdego z badań jak i w przypadku analizy zintegrowanej dla obu badań. Należy także zauważyć, iż w obu badaniach w grupie stosującej ADA+BSC zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła powyżej 5 pkt., czyli powyżej wartości wskazanej jako najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku. W badaniu *Kimball 2012* średnia poprawa wyniku w skali DLQI po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym także była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna

⁹ ang. *abscess and inflammatory nodule count* – liczba ropni i guzków zapalnych

¹⁰wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 25% i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 2. względem wartości na początku badania

¹¹ang. *Dermatology Life Quality Index* – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi

statystycznie. Co więcej, zmiana wyniku w grupie badanej przekroczyła wskazaną w publikacji najmniejszą istotną klinicznie różnicę wynoszącą od 2,3 do 5,7 pkt.

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* do oceny **nasilenia bólu** wykorzystano 11 punktową skalę numeryczną NRS¹². Po 12 tygodniach leczenia, redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$ lub o ≥ 1 jednostkę, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 (najmniejsza zmiana istotna klinicznie) występowała w badaniach *PIONEER I* i *II* częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami (na korzyść grupy stosującej ADA+BSC) wykazano w przypadku badania *PIONEER II* oraz zintegrowanej analizy dla obu badań, przedstawionej w publikacji *EMA 2015*. Niska wartość parametru NNT (4-8) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. W badaniu *Kimball 2012* nasilenie bólu oceniano przy pomocy kwestionariusza ze skalą analogową (VAS¹³). Zmianę istotną klinicznie definiowano jako co najmniej 30% zmniejszenie nasilenia bólu oraz obniżenie wyniku na skali analogowej o 10 mm. W badaniu *Kimball 2012*, istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS u chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm, odnotowano w czasie 12 i 16 tygodni leczenia częściej w grupie badanej niż w grupie stosującej PLC+BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Korzystniejszy wpływ terapii ADA w porównaniu z PLC+BSC wykazano w analizowanych badaniach także w odniesieniu do pozostałych ocenianych w ramach analizy skuteczności punktów końcowych tj. oceny ogólnego stanu zdrowia (w skali EQ-5D¹⁴ i według kwestionariusza SF-36¹⁵), zmiany wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym, produktywności w pracy, zadowolenia z leczenia, stosowania terapii ratunkowej czy oceny objawów depresji i lęku.

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

W żadnym z rozpatrywanych badań nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** (zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej).

¹²ang. *Numerical Rating Scale* – skala numeryczna

¹³ ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

¹⁴ ang. *EuroQoL-5 Dimension Questionnaire* – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia

¹⁵ ang. *Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w analizowanych badaniach ze zbliżoną częstością w grupie stosującej ADA+BSC oraz w grupie otrzymującej PLC+BSC (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami).

W badaniu *PIONEER I* oraz w badaniu *PIONEER II* **zdarzenia niepożądane** odnotowane w czasie leczenia ogółem występowały u nieznacznie mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami w przypadku analizy prowadzonej indywidualnie dla poszczególnych badań oraz metaanalizy wyników obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Według zintegrowanych danych dla obu badań, przedstawionych w publikacji *Giamarelllos-Bourboulis 2017*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie stosującej ADA+BSC niż w przypadku grupy kontrolnej¹⁶. W przypadku badania *Kimball 2012* zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie kobiet nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach w grupie stosującej ADA+BSC najczęściej występowały: zakażenie i zdarzenia związane z zakażeniami, ból głowy oraz zapalenie nosogardzieli. Pozostałe zdarzenia odnotowano w grupie badanej jedynie u pojedynczych chorych. Należy jednak podkreślić, iż dla częstości występowania zdecydowanej większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu

Dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II*

W ramach długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA w raporcie uwzględniono dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II* dla grup kontynuujących w analizowanych badaniach stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg co tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie (łącznie N=99 chorych) oraz chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II* (N=151).

¹⁶ Różnica w zakresie istotności statystycznej różnic między grupami dla analizy zintegrowanej i metaanalizy może wynikać z innych wartości n i N podanych w publikacji *Giamarelllos-Bourboulis 2017* i publikacji *Kimball 2016b* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (przyczyna rozbieżności między publikacjami nie jest znana).

Odpowiedź HiSCR po kolejnych 24 tygodniach terapii, utrzymała się u wysokiego odsetka chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* tj. odpowiednio u 43,8% i 43,1% chorych (po 12 tygodniach terapii, odpowiedź HiSCR wystąpiła ogółem u 41,8% i 58,9% chorych stosujących terapię ADA+BSC odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*). Co ważne w czasie tych dodatkowych 24 tygodni terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* u 37,0% i 40,0% chorych, którzy nie uzyskali HiSCR po pierwszych 12 tyg. leczenia. Dla porównania, w grupie otrzymującej PLC+BSC w czasie pierwszych 12 tygodni badania *PIONEER II*, odpowiedź HiSCR wystąpiła u 27,6% chorych. Po kolejnych 24 tygodniach kontynuacji stosowania PLC+BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 15,9% chorych uczestniczących w II okresie badania *PIONEER II*.

Wśród chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC oraz PLC+BSC przez kolejne 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni leczenia), nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych). Ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem odnotowano u 2,1% i 3,9% chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4,6% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 58,3% i 56,9% chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 45,0% chorych.

Dane z publikacji Zouboulis 2019

W publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.), a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥60 tyg.). Wyniki z publikacji *Zouboulis*

2019 przedstawiono w raporcie jedynie dla najdłuższego (dla danego punktu końcowego) dostępnego okresu obserwacji oraz dodatkowo dla okresu wynoszącego 48 tygodni¹⁷.

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 58,0% chorych. Dane dla 168 tygodni obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u znacznego odsetka chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC – w populacji ogólnej odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych. Średnia poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych i ropni wynosiła u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC 45,5% i 32,8%, odpowiednio dla 48 i 168 tygodni obserwacji.

U chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 168 tygodniach obserwacji, nasilenie bólu skóry poprawiło się względem wartości początkowych średnio o odpowiednio 31,8% i 25,6%. Średnia poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych wynosiła zaś odpowiednio 6,8 i 6,5 pkt, po 48 i 168 tygodniach obserwacji. Zmiana wyniku dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji przekroczyła wartość określoną jako najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku i wynoszącą 5 pkt.

W czasie 168 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 13,6% chorych, a zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 86,4% chorych (przy czym najczęściej występowały u chorych zakażenia, zaostrzenie HS, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy i zapalenie nosogardzieli).

Ocena skuteczności praktycznej ADA na podstawie badania obserwacyjnego

Analizę skuteczności praktycznej ADA u chorych na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu przeprowadzono na podstawie retrospektywnego, obserwacyjnego badania *Kyriakou 2018*. Wyniki dla ADA potwierdzają skuteczność tej terapii w praktyce klinicznej. W badaniu *Kyriakou*

¹⁷ Zgodnie z treścią projektu Programu lekowego adalimumab może być stosowany przez maksymalnie 12 miesięcy (ok. 52 tyg.) od podania pierwszej dawki leku. W publikacji *Zouboulis 2019* brak jest danych dla 52 tyg. obserwacji od chwili podania pierwszej dawki ADA, dlatego też przedstawiono dane dla okresu najbardziej zbliżonego do wskazanego w projekcie Programu lekowego maksymalnego czasu trwania terapii ADA (tj. dla 48 tyg.)

2018 w 24. tygodniu badania odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA, wystąpiła u 63,2% chorych stosujących ADA. Dla porównania w eksperymentalnym badaniu *Kimball 2012* odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA, wystąpiła po 12 i 16 tygodniach terapii ADA u 21,6% i 17,6% chorych.

Częstość występowania braku, minimalnej, łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby w skali HS-PGA stanowiła drugi, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kyriakou 2018*. Na początku badania wszyscy chorzy uzyskali wynik skali HS-PGA świadczący o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby. W 24. tygodniu badania, aktywność choroby jedynie 5,3% chorych wciąż kwalifikowała się jako umiarkowana, u reszty (94,7% chorych) określono aktywność jako: łagodną, minimalną lub brak.

W czasie 24 tygodni obserwacji zaobserwowano w badaniu także znaczącą, istotną statystycznie poprawę (obniżenie) wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa i wyniku w skali DLQI względem wartości początkowej u chorych stosujących ADA (test Friedmana; $p < 0,001$).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w populacji młodzieży od 12 r.ż.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż.

W wyniku przeszukiwania strony EMA odnaleziono jednak dokument z 2016 roku dotyczący oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia. W dokumencie tym wskazano, iż z uwagi na niewielką częstość występowania HS u młodzieży brak jest badań klinicznych dla tej populacji. Dostępne dane literaturowe wskazują jednak na brak różnic w prezentacji klinicznej czy wpływie choroby na jakość życia chorych pomiędzy osobami dorosłymi i młodzieżą. W związku z powyższym EMA wyraziła zgodę na wykonanie ekstrapolacyjnej analizy dla młodzieży uznając, iż jest to najlepsza dostępna opcja postępowania. W analizie przedstawionej EMA, Wnioskodawca wykorzystał model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny w celu określenia związku pomiędzy ekspozycją na ADA a odpowiedzią na leczenie (model oparto na danych z badania *PIONEER I* i *PIONEER II* dla populacji osób dorosłych). Ustalono, iż zastosowanie ADA w dawce 80 mg w tygodniu 0.,

a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień jest właściwe w celu osiągnięcia podobnego stężenia ADA u młodzieży z HS w zbliżonych ramach czasowych do obserwowanych u osób dorosłych z HS. Wnioskodawca wykorzystał symulację dotyczącą stężenia ADA w surowicy w populacji młodzieży z HS po zastosowaniu dawki 80 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tygodnie od 1. tygodnia, wraz z modelem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym w celu wykonania oszacowania częstości występowania odpowiedzi HiSCR w grupie młodzieży z HS. Przewidywana częstość występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży stosującej ADA w dawce 80 mg w tyg. 0 była zbliżona do częstości występowania odpowiedzi HiSCR obserwowanej w badaniach klinicznych III fazy w populacji osób dorosłych. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że profil bezpieczeństwa ADA w leczeniu HS nie różni się od obserwowanego dla innych wskazań, z wyjątkiem częstszego raportowania HS jako zdarzenia niepożądanego. Profil bezpieczeństwa ADA jest dobrze ustalony w oparciu o liczne badania kliniczne i dane otrzymane po wprowadzeniu leku do obrotu. Jak podkreślono w dokumencie EMA, lek Humira® w zarejestrowanych wskazaniach może być stosowany już od 2 r.ż., więc istnieje doświadczenie w stosowaniu ADA u młodzieży. Wskazano także iż wnioskowana populacja (12-17 r.ż.) nie jest zbyt młodą grupą, więc nie oczekuje się by w zakresie bezpieczeństwa stosowanie ADA różniło znacznie względem osób dorosłych. Profil bezpieczeństwa ADA w rozpatrywanym schemacie dawkowania w populacji młodzieży z HS został uznany za akceptowalny w opinii CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach odnalezionych na stronie EMA, FDA czy URPLW MiPB wskazano na odnotowanie sygnałów o przypadkach wystąpienia u chorych stosujących adalimumab m.in. rogowacenia liszajowatego, wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, kłębuszkowego zapalenia nerek, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, zespołu Sweet'a, niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, niedokrwistości hemolitycznej, drgawek, pominięcia dawki leku, zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej, wrzodów (w tym owrzodzeń skóry) i zapalenia skórno-mięśniowego. Zagrożenia te są opisane w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie [redacted] oraz z dokumentu EMA 2015 i dokumentu EMA 2016.

[redacted]

W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku, dotyczącym oceny adalimumabu u dorosłych chorych na HS, wskazano iż istotną klinicznie skuteczność ADA w leczeniu HS wykazano w 2 badaniach klinicznych III fazy i badaniu II fazy. Co ważne w badaniach wykazano korzystny wpływ terapii ADA na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych na HS. Adalimumab jest zarejestrowany i stosowany od ponad 10 lat w leczeniu wielu chorób układu autoimmunologicznego. Profil bezpieczeństwa tego leku jest więc dobrze poznany. Dlatego też uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla leku Humira® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS, jest pozytywny.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2016 roku, dotyczącym rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w leczeniu HS o grupę chorych od 12 roku życia, wskazano iż w opinii CHMP stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Humira® w populacji chorych na HS od 12. roku życia, jest pozytywny.

WNIOSKI

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych to ciężka, przewlekła, zapalna, nawracająca oraz wyniszczająca choroba skóry, która zwykle objawia się bolesnymi, głęboko-zlokalizowanymi zmianami zapalnymi w obszarze obejmującym gruczoły apokrynowe ciała, najczęściej okolice pachowe, pachwinowe i anogenitalne. Przebieg HS związany jest ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia. Ból, klucie, pieczenie i swędzenie towarzyszące HS

znacząco wpływają na jakość życia chorych (często powodując ich stygmatyzację). Według wielu źródeł HS ma większy negatywny wpływ na jakość życia chorych niż inne przewlekłe choroby skóry, takie jak łuszczyca, trądzik pospolity czy łysienie. Dlatego też jednym z celów leczenia HS jest poprawa jakości życia chorych. HS wpływa także na pogorszenie produktywności chorych. Badania podkreślają znaczny wskaźnik niezdolności do pracy zawodowej wraz z wysoką stopę bezrobocia wśród osób cierpiących na HS, podczas gdy większość z nich jest w wieku produkcyjnym. Stany depresyjne w przebiegu HS rozpoznawane są nawet u około 40-50% chorych, a stopień nasilenia objawów depresyjnych u chorych na HS jest wyższy niż u chorych u których występują inne schorzenia dermatologiczne.

W leczeniu HS stosuje się obecnie różne terapie, począwszy od modyfikacji stylu życia, poprzez terapie miejscowe, antybiotyki doustne, retinoidy, steroidy, leczenie przeciwandrogenowe i leki immunosupresyjne (cyklosporyna) czy metforminę. W przypadku wielu chorych zastosowanie dostępnych opcji terapeutycznych nie pozwala jednak na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie. W przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie układowe, wytyczne zalecają wdrożenie terapii biologicznej. W zdecydowanej większości analizowanych wytycznych adalimumab jest zalecany jako lek stosowany w I linii leczenia HS o umiarkowanym/ciężkim stopniu nasilenia, u chorych nieodpowiadających lub nietolerujących terapii konwencjonalnej.

Przedstawione w raporcie wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC, wskazują na korzystny wpływ rozpatrywanej interwencji. W analizowanych badaniach u chorych stosujących terapię ADA+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowała odpowiedź HiSCR oraz odpowiedź kliniczna, definiowana jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby w skali HS-PGA i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. Również w odniesieniu do licznych drugorzędowych punktów końcowych, analizowanych w badaniach włączonych do raportu wykazano istotne statystycznie (a często także i kliniczne) różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść terapii ADA+BSC) w tym dla oceny nasilenia bólu, jakości życia związanej z chorobą i ogólnego stanu zdrowia, upośledzenia produktywności w pracy, oceny objawów depresji i lęku czy zadowolenia z leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż korzystny wpływ terapii ADA na ocenę objawów depresji wykazano już w przypadku 12-tygodniowej terapii, co jest dosyć krótkim okresem czasu w leczeniu w zaburzeń tego rodzaju.

W zakresie oceny bezpieczeństwa nie wykazano w analizowanej populacji chorych, nowych zagrożeń, innych niż rozpoznane dla pozostałych wskazań w których zarejestrowany jest lek Humira®. Profil bezpieczeństwa tego leku jest dobrze poznany. Adalimumab bowiem jest od ponad 10 lat zarejestrowany i stosowany w leczeniu wielu chorób układu autoimmunologicznego.

Dane dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA potwierdzają utrzymującą się skuteczność terapii przy dłuższym okresie stosowania. W ramach analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano zaś nowych zagrożeń.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Humira® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. Produkt leczniczy Humira® finansowany w ramach proponowanego Programu lekowego: *Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim*, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (łac. *Hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- ✦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ✦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ✦ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ✦ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ✦ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ✦ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

-
- * charakterystyki grupy osób badanych;
 - * charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - * wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - * informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - * wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa adalimumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁸ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2¹⁹ (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2009].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [Formularz NICE].

¹⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

¹⁹ ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla adalimumabu w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz do rozpatrywanej populacji chorych (w celu zwiększenia czułości wyszukiwania).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
 - ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.
-

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ADA.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli i młodzież od 12 r.ż. chorzy na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkowanie u dorosłych: Początkowo <u>160 mg w 1. dniu</u> (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a <u>następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu</u> (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) <u>należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień</u> (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Dawkowanie u młodzieży: <u>80 mg w tygodniu 0.</u> , a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym. U chorych w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.	Inna niż wymieniona.
Komparatory²⁰	Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu HS, w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (m.in. antybiotyki doustne bądź miejscowe, retinoidy, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe, drenaż lub nacięcie zmiany (również w przypadku zaostrzeń), środki antyseptyczne i opatrunkowe). Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym	n/d

²⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (w tym zmiana w zakresie liczby i nasilenia guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok); ⊗ stopień nasilenia HS; ⊗ jakość życia związana z chorobą; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ produktywność; ⊗ zaburzenia psychiczne (np. depresja, lęk); ⊗ stosowanie terapii ratunkowych; ⊗ zadowolenie z leczenia; ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia i działania niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeгляdy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeгляdy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²¹)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (w tym zmiana w zakresie liczby i nasilenia guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok); ⊗ stopień nasilenia HS; ⊗ jakość życia związana z chorobą; ⊗ nasilenie bólu; 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

²¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ produktywność; ⊕ zaburzenia psychiczne (np. depresja, lęk); ⊕ stosowanie terapii ratunkowych; ⊕ zadowolenie z leczenia; ⊕ profil bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia i działania niepożądane). 	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 239 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

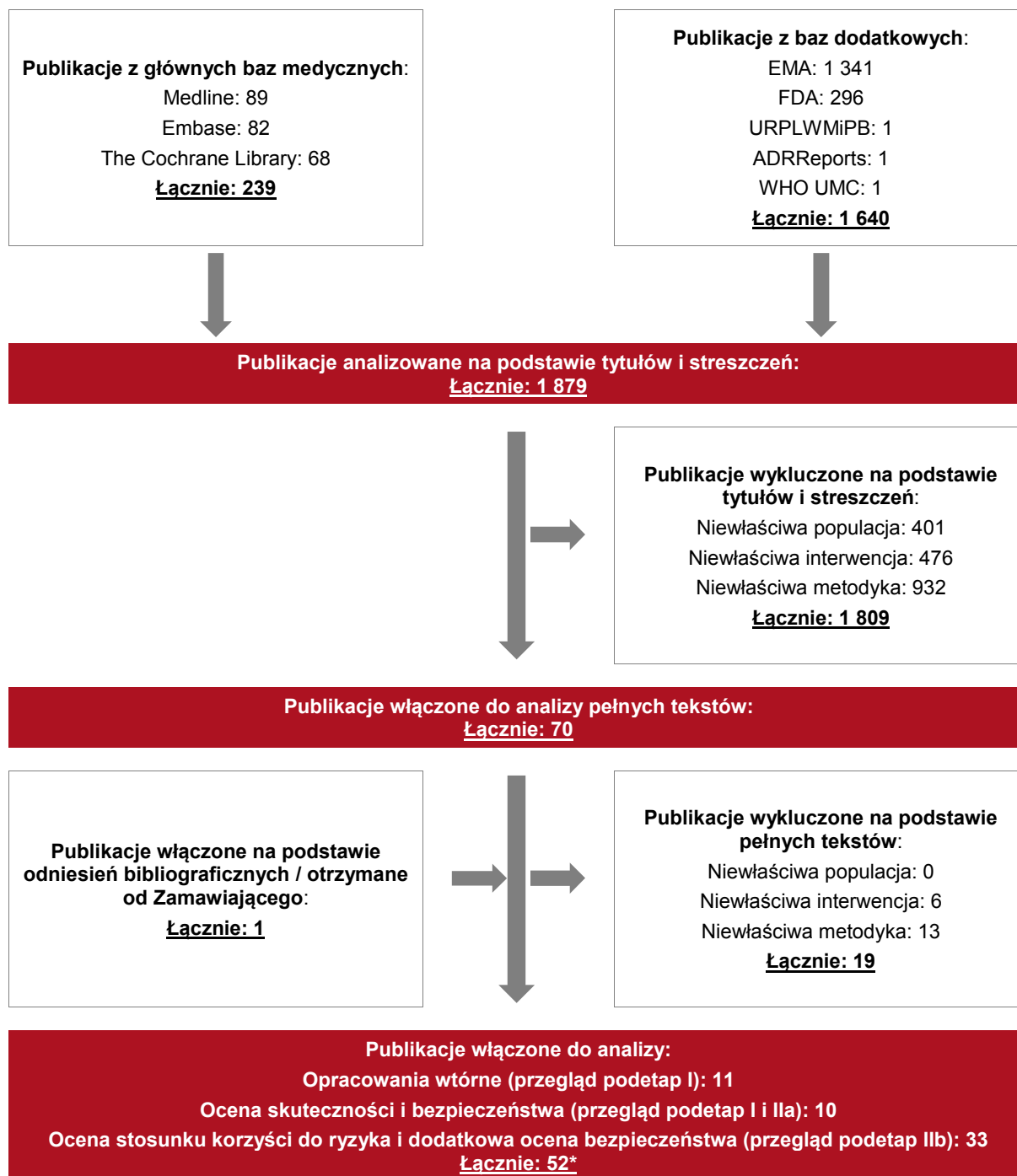
- ⊕ stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 296 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 1 341 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 52 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²² (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.8.

²² ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2015 i dokument EMA 2016 uwzględniono zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ADA jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (*Zo* podwójnie zaślepienie *boulis 2018*, *Maarouf 2018*, *Saunte 2017*, *Kim 2016*, *Andersen 2016*, *Ingram 2015* (wraz z publikacją *Ingram 2016* i publikacją *Ingram 2017*²³), *Van Rappard 2013*, *Gisondi 2013* i *Blok 2013*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym adalimumabu) w leczeniu chorych na HS. Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje dla ADA badań opublikowanych później niż w 2017 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 7.5 i 7.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy wyłączono następujące badania pierwotne:

- ⊕ 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy – *PIONEER I* i *PIONEER II* (publikacja *Kimball 2016b* i publikacja *Giamarellos-Bourboulis 2017*, w której przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy danych do badań *PIONEER I* i *PIONEER II*), w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające)²⁴ w populacji dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub z nietolerancją leczenia, bądź przeciwwskazaniami względem leczenia doustnymi antybiotykami;

²³ W publikacji *Ingram 2017*, wykonano aktualizację przeglądu *Ingram 2015*

²⁴ W badaniach opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla ADA+BSC vs PLC+BSC

- ⊕ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy – *Kimball 2012* (wraz z publikacją *Kimball 2016a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji chorych z badania *Kimball 2012*, u których liczba ropni i guzków zapalnych ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 , publikacją *Gottlieb 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla podgrupy kobiet i publikacją *Scheinfeld 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* w odniesieniu do wpływu terapii ADA na odczuwanie bólu i objawy depresji u chorych uczestniczących w badaniu *Kimball 2012*), w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC²⁵ w populacji dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których wykazano brak odpowiedzi lub nietolerancję leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie;
- ⊕ publikację *Zouboulis 2019*, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) oraz fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥ 60 tyg.);
- ⊕ jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne badanie *Kyriakou 2018*, w którym uczestniczyli dorośli chorzy ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, stosujący ADA przez przynajmniej 24 tygodnie.

Dodatkowo w raporcie uwzględniono uzupełniające wyniki do badania *Kimball 2012* i badań *PIONEER I* i *PIONEER II* przedstawione w publikacji *EMA 2015*. W raporcie uwzględniono także odnaleziony w wyniku przeszukiwania strony EMA dokument z 2016 roku dotyczący oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7

²⁵ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla ADA+BSC vs PLC+BSC

Tabela 2.
Wstępna charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Kimball 2012	RCT ²⁶ , podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Okres obserwacji wynosił: 16 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania przez 36 tygodni ²⁷ .	Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, wykazujący brak odpowiedzi lub nietolerancję leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie (na podstawie oceny badacza).	Grupa badana (ADA 40 mg co tydz.): N= 51 Grupa badana: (ADA 40 mg co 2 tyg.) N= 52 ²⁸ Grupa kontrolna (PLC): N=51	ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg) lub ADA w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień (od 1. do 15 tygodnia, po początkowej dawce wynoszącej 80 mg w tygodniu 0.)	PLC
						Uwagi: W drugiej grupie badanej chorzy stosowali w badaniu ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień (od 1. do 15 tygodnia, po początkowej dawce	

²⁶ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

²⁷ W raporcie nie uwzględniono wyników dla fazy otwartej badania, gdyż ADA stosowano w niej w dawce 40 mg co drugi tydzień (tj. niezgodnie z dawkowaniem wskazanym dla populacji chorych dorosłych w kryteriach włączenia badań do analizy, wskazanych w rozdziale 3.5)

²⁸ od 1. do 15 tygodnia, po początkowej dawce wynoszącej 80 mg w tygodniu 0. Wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w raporcie, przedstawiono dla niej jedynie dane demograficzne (dawkowanie ADA w tej grupie było niezgodnie z dawkowaniem wskazanym dla populacji chorych dorosłych w kryteriach włączenia badań do analizy, wskazanych w rozdziale 3.5)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>wynoszącej 80 mg w tygodniu 0.) Wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w raporcie.</p> <p>W czasie fazy otwartej badania wszyscy chorzy stosowali ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień, dlatego też wyniki dla tej fazy również nie zostały uwzględnione w raporcie.</p> <p>Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać antybiotyki doustne (tetracyklina, doksycyklina lub minocyklina) bądź antybiotyki miejscowe (klindamycyna), o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania. Jeśli u chorego występował bardzo bolesny ropień, w czasie fazy zaślepionej badacz mógł dwukrotnie podjąć działania, tj. podać doogniskowo acetonid triamcynolonu, naciąć zmianę lub zastosować drenaż).</p>	
PIONEER I	<p>RCT, podwójnie zaślepione; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Jadad: 5/5	<p>Okres obserwacji wynosił: 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.).</p>	<p>Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie HS (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub z nietolerancją leczenia, bądź przeciwwskazaniem względem leczenia</p>	<p>I faza badania: Grupa badana (ADA): N= 153 Grupa kontrolna (PLC): N=154</p>	<p>I faza badania: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień* od 4. tygodnia do 15 tygodnia; (w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).</p>	<p>I faza badania: PLC*</p>
						<p>Uwagi: Chorzy otrzymujący antybiotyki doustne w celu leczenia HS musieli zaprzestać stosowania terapii na przynajmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania. W czasie trwania badania stosowanie antybiotyków w ramach leczenia wspomagającego nie było dozwolone,</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				doustnymi antybiotykami.		<p>za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p> <p>Jednoczesne stosowanie bandaży do opatrywania ran HS było dozwolone, z ograniczeniem do alginianów, hydrokoloidów i hydrożeli.</p> <p>W sytuacji kiedy ból chorego (związany, bądź niezwiązany z HS) ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania. W przypadku wystąpienia ostrej bolesnej zmiany, wymagającej natychmiastowej interwencji, lekarz miał możliwość przeprowadzenia jednej z dwóch dozwolonych w protokole interwencji: zastrzyk (wykonany do wnętrza zmiany) z roztworu acetonidu triamcynolonu lub nacięcie i drenaż zmiany.</p>	
PIONEER II	RCT, podwójnie zaślepione; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Okres obserwacji wynosił: 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.).	Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie HS (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub z nietolerancją leczenia, bądź przeciwwskazaniem względem leczenia doustnymi antybiotykami.	I faza badania: Grupa badana: N= 163 Grupa kontrolna: N=163	<p>I faza badania: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień** od 4. tygodnia do 12 tygodnia; (w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).</p> <p>Uwagi: Chorzy otrzymujący antybiotyki doustne bądź miejscowe w celu leczenia HS mogli kontynuować terapię o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania. W badaniu pozwalano na przyjmowanie do 100 mg doksycykliny lub minocykliny dwa razy na dobę.</p>	I faza badania: PLC**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p> <p>Jednoczesne stosowanie bandaży do opatrywania ran HS było dozwolone, z ograniczeniem do alginianów, hydrokoloidów i hydrożeli.</p> <p>W sytuacji kiedy ból chorego (związany, bądź niezwiązany z HS) ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania. W przypadku wystąpienia ostrej bolesnej zmiany, wymagającej natychmiastowej interwencji, lekarz miał możliwość przeprowadzenia jednej z dwóch dozwolonych w protokole interwencji: zastrzyk (wykonany do wnętrza zmiany) z roztworu acetonidu triamcynolonu lub nacięcie i drenaż zmiany.</p>	
<i>Zouboulis 2019</i>	<p>Badanie eksperymentalne jednoramienne²⁹;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>	NICE: 7/8	Okres obserwacji wynosił: do 168 tyg.	<p>Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, stosujący ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu <i>PIONEER I</i> lub</p>	Grupa badana: N= 88	<p>ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień.</p> <p>Uwagi:</p> <p>Leczenie wspomagające: w badaniu <i>PIONEER OLE</i> dozwolone było stosowanie antybiotyków zaakceptowanych we wcześniejszych badaniach III fazy (<i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i>). Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p>	

²⁹ W publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) a następnie przez ≥60 tyg. w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (NCT01635764)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				<i>PIONEER II</i> (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu <i>PIONEER OLE</i> .	Podgrupa PPR ³⁰ : N=63		
<i>Kyriakou 2018</i>	Badanie obserwacyjne jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: n/o ³¹ ; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 5/8	Okres obserwacji wynosił: do 24 tyg.	Chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy stosowali ADA przez co najmniej 24 tyg.	Grupa badana: N=19	ADA w dawce 40 mg podawany podskórnie co tydzień (od 4. tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).	

*W drugiej fazie badania chorzy, którzy w fazie pierwszej otrzymywali ADA, zostali ponownie randomizowani do grup (w 12 tyg. badania): ADA 40 mg co tydz., ADA 40 mg co 2 tyg. lub PLC. Chorzy, których w pierwszej fazie badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy otrzymującej ADA (160 mg w tyg. 12, 80 mg w tyg. 14 i 40 mg co tydz. do 35. tyg.). Z uwagi na kryteria PICOS z drugiej fazy badania, kryteria włączania do niniejszej analizy spełnia tylko grupa chorych kontynuująca stosowanie ADA co tydzień. Pozostałe grupy nie zostały uwzględnione w raporcie

**W drugiej fazie badania chorzy, którzy w fazie pierwszej otrzymywali dawkę ADA, zostali ponownie randomizowani do grup (w 12 tyg. badania): ADA co tydz., ADA co 2 tyg. lub PLC. Chorzy, którzy w pierwszej fazie badania otrzymywali PLC, zostali ponownie przypisani do grupy otrzymującej PLC. Z uwagi na kryteria PICOS z drugiej fazy badania, kryteria włączania do niniejszej analizy spełnia tylko grupa chorych kontynuująca stosowanie ADA co tydzień i grupa kontynuująca stosowanie PLC

³⁰populacja PRR, ang. *responders plus partial responders* – chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie

³¹w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Punkty końcowe dla każdego z badań włączonych do analizy, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 7.7.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Kimball 2012, PIONEER I, PIONEER II, Zouboulis 2019 i Kyriakou 2018*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź HiSCR	<i>Kimball 2012, PIONEER I i PIONEER II</i> oraz <i>Zouboulis 2019</i>	<p>Odpowiedź kliniczną u chorych na HS (HiSCR, ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>) definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych. HiSCR opiera się na liczbie łatwo rozpoznawalnych objawów klinicznych HS, w tym guzków zapalnych, ropni i sączących się przetok. Biorąc pod uwagę te cechy, HiSCR jest odpowiedni do stosowania w badaniach klinicznych i opiece klinicznej.</p> <p>W publikacji <i>Kimball 2016a</i> ocena częstości występowania odpowiedzi HiSCR po 12 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy (analiza <i>post-hoc</i>).</p> <p>W publikacji <i>Kimball 2016b</i> ocena częstości występowania odpowiedzi HiSCR po 12 tygodniach leczenia (koniec fazy pierwszej badania) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W publikacji <i>Zouboulis 2019</i>, odpowiedź HiSCR była oceniana na każdej wizycie od 2. tyg. do 168. tyg.</p> <p>HiSCR pozwala na wcześniejsze wykrycie odpowiedzi na leczenie niż ocena w skali HS-PGA (ang. <i>Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment</i> – skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy).</p> <p>W publikacji <i>Giamarellos-Bourboulis 2017</i> przedstawiono dodatkowo analizę dotyczącą częstości występowania odpowiedzi HiSCR przy jednoczesnym braku zakażenia</p>	Im większa częstość występowania odpowiedzi HiSCR u chorych na HS tym większa skuteczność leczenia.	<p>50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych uważane jest za odpowiednie klinicznie, klinicznie znaczące w ocenie chorych i wiąże się ze znaczącą poprawą w zakresie jakości życia i nasilenia bólu u chorego [EMA 2015].</p> <p>W przypadku chorych, u których obserwuje się odpowiedź HiSCR, bardziej prawdopodobne jest zaobserwowanie klinicznie znaczących efektów w zakresie objawów HS. Odpowiedź HiSCR jest klinicznie znaczącym wskaźnikiem poprawy związanym z wieloma pozytywnymi aspektami zdrowotnymi, które postrzegane są jako istotne dla chorych na HS (znacząca poprawa jakości życia, zmniejszenie najgorszego możliwego odczuwalnego bólu, większe usprawnienia w działaniach związanych i niezwiązanych z pracą, większa satysfakcja z leczenia oraz mniejszy wpływ HS na życie chorych). Odpowiedź HiSCR jest istotnym klinicznie punktem końcowym [Kimball 2018a].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>raportowanego jako TEAE (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia). Kolonizacja bakteryjna zmian może wywołać zapalną odpowiedź immunologiczną obserwowaną w HS.</p>		
<p>Odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA</p>	<p><i>Kimball 2012, Kyriakou 2018</i></p>	<p>Skala HS-PGA jest 6. stopniową skalą służącą do oceny aktywności choroby, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ brak aktywności oznacza brak guzków o charakterze zapalnym i niezapalnym; ⊛ aktywność minimalna oznacza obecność guzków o charakterze niezapalnym; ⊛ aktywność łagodna oznacza mniej niż 5 guzków o charakterze niezapalnym lub 1 ropień bądź sącząca się przetoka. Brak guzków o charakterze zapalnym; ⊛ aktywność umiarkowana oznacza co najmniej 1 guzek o charakterze zapalnym lub 1 ropień bądź sącząca się przetoka. Co najmniej 5 guzków o charakterze zapalnym. /2-5 ropni bądź sączących się przetok oraz poniżej 10 guzków o charakterze zapalnym; ⊛ aktywność o ciężkim nasileniu oznacza 2-5 ropni bądź sączących się przetok oraz co najmniej 10 guzków o charakterze zapalnym; ⊛ aktywność o bardzo ciężkim nasileniu powyżej 5 ropni bądź sączących się przetok. <p>W badaniu <i>Kimball 2012</i> odpowiedź kliniczną w skali HS-PGA definiowano jako brak aktywnej choroby bądź minimalną lub łagodną aktywność i poprawę wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia oceniano w badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano w badaniu odpowiedź kliniczną w skali HS-PGA definiowaną jak powyżej po 2., 4., 8. i 12. tygodniach leczenia oraz odpowiedź kliniczną definiowaną</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Wynik skali HS-PGA wykazuje wysoką korelację z wynikiem HiSCR [EMA 2015]. Odpowiedź istotna klinicznie definiowana jest jako brak aktywności choroby bądź minimalna lub łagodna aktywność i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie [Kimball 2012].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>jako brak aktywności choroby bądź minimalną lub łagodną aktywność choroby po 16 tygodniach terapii.</p> <p>W badaniu <i>Kyriakou 2018</i> odpowiedź kliniczną w skali HS-PGA definiowano jako brak aktywnej choroby bądź minimalną lub łagodną aktywność i poprawę wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej oceniono po 4., 12. i 24. tygodniach leczenia. Stanowiła ona pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		
<p>Ocena liczby ropni, przetok i guzków zapalnych</p>	<p><i>Kimball 2012, PIONEER I i PIONEER II</i> oraz <i>Zouboulis 2019</i></p>	<p>Stwierdzono, że 50% redukcja wskaźnika AN (ang. <i>abscess and inflammatory nodule count</i> – liczba ropni i guzków zapalnych) jest odpowiednim progmem do zdefiniowania odpowiedzi HiSCR.</p> <p>AN50 definiowano jako zmniejszenie wskaźnika AN o co najmniej 50% względem wartości początkowych.</p> <p>AN75 definiowano jako zmniejszenie wskaźnika AN o co najmniej 75% względem wartości początkowych.</p> <p>AN100 definiowano jako zmniejszenie wskaźnika AN o 100% względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniach <i>PIONEER I i II</i> oceniano także częstość uzyskania przez chorych wartości 0., 1. lub 2. wg wskaźnika AN wśród chorych u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił II w chwili rozpoczęcia badania.</p> <p>W publikacji <i>Zouboulis 2019</i>, średnią poprawę wskaźnika AN określano dla każdego chorego, rozpoczynając od 2. tyg. i kontynuując aż do 168. tyg.</p>	<p>Im większa częstość występowania poprawy wskaźnika AN tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zaostrzenie objawów choroby	<i>PIONEER I i II</i> oraz <i>Zouboulis 2019</i>	Zaostrzenie objawów choroby definiowano jako wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 25% i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 2. względem wartości na początku badania. Czas trwania zaostrzenia choroby obliczano jako czas od dnia, w którym zaobserwowano zaostrzenie objawów do dnia przed ustaniem zaostrzenia objawów (jeżeli u chorego zaobserwowano wiele okresów zaostrzenia choroby, całkowite zaostrzenie choroby wyrażano jako sumę wszystkich poszczególnych okresów).	Im krótszy okres zaostrzenia choroby, tym lepsza skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych na temat tego jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa	<i>Kimball 2012</i> , <i>Kyriakou 2018</i> , <i>Zouboulis 2019</i> , <i>PIONEER I i II</i>	Zmodyfikowana skala Sartoriusa jest narzędziem oceny aktywności choroby na podstawie oceny: liczby zajętych obszarów anatomicznych, liczby oraz rodzaju zmian, a także rozległości zmian chorobowych. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa o wartości 4, wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Nie ma górnej granicy skali. Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali Sartoriusa, względem wartości początkowej, oceniona w 12. tyg. badania była drugorzędowym punktem końcowym w publikacji <i>Kimball 2016b</i> . W badaniu <i>Zouboulis 2019</i> wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa oceniano od 2., aż do 168. tygodnia badania.	Im niższy wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa tym mniejszy stopień nasilenia choroby i tym większa skuteczność leczenia.	Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa nie został dogłębnie zbadany pod względem znaczenia klinicznego, znaczenia dla chorego oraz jego wpływu na chorego [Kimball 2018a]. Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Ocena nasilenia bólu	<i>Kimball 2012</i>	Nasilenie bólu oceniano przy pomocy kwestionariusza z wizualną skalą analogową (VAS, ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) na której 0 mm oznaczało brak bólu a 100 mm definiowano jako najsilniejszy ból. Ocenę wykonano także na podstawie skali PGA (ang. <i>Patient's Global Assessment</i> – narzędzie służące do oceny przez chorych).	Im niższy wynik na skali VAS tym mniejsze nasilenie bólu i tym większa skuteczność leczenia.	Zmianę istotną klinicznie definiowano jako co najmniej 30% zmniejszenie nasilenia bólu oraz obniżenie wyniku na skali analogowej o 10 mm [Kimball 2012].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>PIONEER I i II</i> oraz <i>Zouboulis 2019</i>	Do oceny nasilenia bólu wykorzystano 11 punktową skalę numeryczną NRS (ang. <i>numeric rating scale</i>) o zakresie od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy możliwy ból skóry jaki można sobie wyobrazić.	Im niższy wynik na skali NRS tym mniejsze nasilenie bólu i tym większa skuteczność leczenia.	Redukcja wyniku o $\geq 30\%$ lub o 1 punkt w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali numerycznej (NRS) oceny bólu przez chorego, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 definiowana jest jako najmniejsza zmiana istotna klinicznie [Kimball 2018a].
Poprawa wyniku w skali DLQI	<i>Kimball 2012, Kyriakou 2018</i> oraz <i>PIONEER I, PIONEER II, Zouboulis 2019</i>	Skala DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) to zwalidowany kwestionariusz oceny, używany do określania jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi. Upośledzenie jakości życia ocenia się w zakresie od 0 (brak upośledzenia) do 30 punktów. W badaniu <i>Zouboulis 2019</i> średnia poprawa wyniku w skali DLQI oraz osiągnięcie wyniku skali na poziomie 0 lub 1, były oceniane od 4. tyg. aż po 72. tydz. badania. Ocena wyniku skali DLQI na początku badania oraz w 4., 12. i 24. tyg. badania, a także ustalenie statystycznie znaczącej różnicy, stanowiły drugorzędowe punkty końcowe w badaniu <i>Kyriakou 2018</i> .	Obniżenie wyniku w skali DLQI oznacza poprawę.	Według danych przedstawionych w publikacji <i>Kimball 2012</i> zmiana wyniku w zakresie od 2,3 do 5,7 oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku. W publikacji <i>Kimball 2016b</i> wskazano, iż najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku (obniżenie) wynosi 5 punktów u chorych z DLQI ≥ 5 .
Ogólny stan zdrowia w skali EQ-5D	<i>PIONEER II</i>	EQ-5D (ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia) służy do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (tj. mobilności, samoopieki, codziennych czynności, bólu lub dyskomfortu oraz lęku lub depresji). Wszystkim tym stanom przypisywana jest jedna z 3 możliwych ocen (brak problemów, umiarkowane problemy, bardzo duże problemy). Elementem kwestionariusza jest także skala analogowa VAS, której wartości mieszczą się w zakresie	Jak największa ilość ocen „brak problemów” w skali EQ-5D oznacza poprawę stanu zdrowia. Wysoki wynik podskali VAS oznacza poprawę stanu zdrowia.	Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu HS. Analiza kwestionariuszy wykazała istotną korelację pomiędzy DLQI oraz EQ-5D [Matusiak 2010]. Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).		
Wynik kwestionariusza SF-36	PIONEER I	Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>short form health survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia) ocenia stan zdrowia chorego. Wysoki wynik kwestionariusza wskazuje na dobry stan zdrowia chorego.	Wzrost wyniku SF-36 oznacza poprawę.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną w analizowanej jednostce chorobowej.
Ocena produktywności w pracy	Kimball 2012	Ocena całkowitej utraty produktywności pracy (TWPI, ang. <i>total work productivity impairment</i>) jest częścią oceny upośledzenia produktywności i aktywności (WPAI-SHP, ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem</i>). Upośledzenie produktywności ocenia się w zakresie od 0 (brak) do 100.	Obniżenie wyniku w skali TWPI oznacza poprawę.	Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku [Kimball 2012].
	PIONEER I i II	Kwestionariusz oceny upośledzenia produktywności i aktywności (WPAI-SHP) to zwalidowane narzędzie służące do oceny jaki wpływ wywiera HS na pracę oraz aktywność chorego. Upośledzenie produktywności ocenia się w zakresie od 0 (brak) do 100. Ocenie podlegają 4 obszary: czas pracy stracony z powodu HS (absencja), upośledzenie w pracy z powodu HS (presenteizm), całkowite upośledzenie spowodowane HS oraz upośledzenie codziennych czynności z powodu HS (upośledzenie aktywności).	Obniżenie wyniku w skali WPAI-SHP oznacza poprawę.	Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD (ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe) dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku. Analiza najmniejszej zmiany istotnej klinicznie przeprowadzona została w grupie chorych, których wartość początkowa WPAI-SHP była równa przynajmniej połowie wartości SD [Kimball 2018a].
Wynik kwestionariusza PHQ-9	Kimball 2012	Kwestionariusz oceny zdrowia chorego numer 9 (PHQ-9, ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i>) służy do samodzielnej oceny objawów depresji przez chorego w zakresie od 0 do 27 punktów, gdzie 0. oznacza brak objawów depresji, a wynik wynoszący co najmniej 10 punktów oznacza depresję o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia.	Obniżenie wyniku w skali PHQ-9 oznacza poprawę.	Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku [Kimball 2012].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W ramach kwestionariusza ocenia się m.in. chęć chorych do wykonywania czynności, senność, uczucia depresyjne, brak apetytu, poczucie niezadowolenia z siebie, brak koncentracji, myśli samobójcze.		
Wynik w skali HAD	PIONEER I	Skala HAD (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – szpitalna skala oceny lęku i depresji) została specjalnie zaprojektowana do wykrywania objawów lęku i depresji u osób zmagających się z chorobą. Kwestionariusz składa się z 14. zapytań (2 podskale), w tym 7. odnoszących się do uogólnionego lęku oraz 7. odnoszących się do uogólnionej depresji. Na każde z pytań istnieje 4 możliwe odpowiedzi (w skali od 0 do 3). Maksymalny wynik w skali HAD (dla każdej z podskal) wynosi 21 punktów [Bayat 2011].	Niższy wynik w skali HAD wskazuje na mniejsze nasilenie lęku i depresji.	Ocena objawów depresji i lęku jest istotna klinicznie w leczeniu HS. Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną w leczeniu HS. W przypadku osób chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, uznano iż najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku w skali HAD wynosi 1,5 pkt (zmiana o 20% względem wartości początkowej) [Puhan 2008].
Stężenie CRP	Kimball 2012, PIONEER I i II	W badaniach oceniano zmianę stężenia CRP (ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko ostrej fazy) porównaniu z wynikiem początkowym.	Im niższy wynik tym mniejszy stan zapalny i większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Ocena według kwestionariusza TSQM	PIONEER I i II	TSQM (<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>) to kwestionariusz służący do oceny zadowolenia z leczenia). Wyniki tego zwalidowanego kwestionariusza mieszczą się w zakresie od 0 do 100 (wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia). Poddaje on ocenie: zadowolenie chorego w odniesieniu do efektywności stosowanego leku, obecność lub brak skutków ubocznych, wygodę stosowania oraz całkowitą satysfakcję z leczenia.	Niski wynik kwestionariusza TSQM oznacza większe niezadowolenie chorego z leczenia.	Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku. Analizę przeprowadzono pomiędzy chorymi, których ocena początkowa kwestionariusza TSQM wynosiła najwyżej 100 minus połowę wartości SD [Kimball 2018a].
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	Ogólnie	Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang.	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do	Zdarzenia/działania niepożądane ciężkie są istotne klinicznie [CTCAE 2010].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊕ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊕ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊕ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE³² (wersja 4.0) działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające 	<p>bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	

³² ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> * 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); * 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); * 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); * umiarkowane; * łagodne. 		
	<p><i>Kimball 2012</i></p>	<p>W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie, wartości laboratoryjne oraz objawy życiowe. Zdarzenia niepożądane były oceniane jako związane z leczeniem, jeśli wystąpiły w czasie 70 dni od ostatniej dawki leku oraz oceniano je na podstawie wywiadu lekarskiego, obserwacji przez personel medyczny lub jeśli były zgłaszane przez chorego.</p>		


Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>PIONEER I i II oraz Zouboulis 2019</p>	<p>W badaniu <i>Zouboulis 2019</i> oceniano zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, wartości badań laboratoryjnych, badania fizykalne oraz pomiary objawów życiowych. Wszystkie zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia zostały określone zgodnie z klasyfikacją MedDRA³³ (wersja 19,0).</p> <p>W publikacji <i>EMA 2015</i> wskazano, że oceniano zdarzenia niepożądane, wartości badań laboratoryjnych, badania fizykalne oraz pomiary objawów życiowych.</p> <p>W publikacji <i>Kimball 2016b</i> oceniano zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, wystąpienie zakażenia lub zaprzestanie stosowania badanego leku z powodu niepożądanego zdarzenia. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenie w trakcie badania lub pogorszenie po zastosowaniu pierwszej dawki leku, występujące do 70-ego dnia po podaniu ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane stabelaryzowano zgodnie z klasyfikacją MedDRA w wersji 16.1.</p> <p>TEAE specjalnego zainteresowania obejmowały: zakażenie, poważne zakażenie, zakażenie oportunistyczne (z wyłączeniem kandydozy jamy ustnej i gruźlicy) oraz utajoną lub aktywną gruźlicę.</p>		

³³ ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 20 publikacji EMA [19 komunikatów PRAC, ChPL Humira®]
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [ADDRReports];
- ⊕ 7 publikacji FDA [FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b i FDA 2018];
- ⊕ 1 komunikat URPLW MiPB [URPLW MiPB 2008]
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC].

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2015* i dokumentu *EMA 2016*. 







Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 7 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), 4 badania trwające i 2 badania w fazie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.2

3.7. Ocena homogeniczności

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano badania *PIONEER I*, *PIONEER II* i *Kimball 2012* pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych zestawień badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane.

Homogeniczność badań *PIONEER I*, *PIONEER II* oceniono w większości domen jako wysoką lub średnią. Niewielkie rozbieżności odnotowano w odniesieniu do danych demograficznych tj. odsetka chorych palących tytoń, średniej masy ciała w grupie badanej, średniej oceny jakości życia, średniej liczby ropni, guzków i sączących się przetok, nasilenia bólu skóry w skali NRS, wyniku zmodyfikowanej skali Sartoriusa oraz w stosunku do rodzaju stosowanego leczenia wspomagającego. Uznano jednak, że mimo tych rozbieżności ogólną homogeniczność tych badań należy uznać za średnią i wyniki tych badań mogą zostać poddane metaanalizie.

Homogeniczność badań *PIONEER I*, *PIONEER II* względem badania *Kimball 2012* oceniono jako natomiast jako niską. Odnotowano bowiem rozbieżności między ocenianymi badaniami w zakresie liczebności grup badanych i kontrolnych, okresu obserwacji (dla części punktów końcowych), definicji części analizowanych punktów końcowych, leczenia wspomagającego czy danych demograficznych chorych biorących udział w badaniu (m.in. dotyczących udziału w badaniu *Kimball 2012* niewielkiego odsetka chorych w I stopniu nasilenia choroby w skali Hurley). W związku z powyższym uznano, że wyniki badania *PIONEER I i II* nie zostaną zmetaanalizowane z wynikami badania *Kimball 2012*.

Słuszność takiego podejścia zdają się potwierdzać także dane z publikacji *EMA 2015*, w której wskazano, iż zintegrowana analiza danych z badań *PIONEER I i II* była przewidziana w planie analizy statystycznej. Dane z badania *Kimball 2012* analizowano osobno z uwagi na różnice w protokole względem badań III fazy (brak informacji nt. wymagania codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym czy udział w badaniu także chorych w I stopniu nasilenia choroby w skali Hurley).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań PIONEER I, PIONEER II i Kimball 2012

Cecha		Porównywane badania						Homo- geniczność
		PIONEER I ³⁴		PIONEER II ³⁵		Kimball 2012 ³⁶		
		Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	153	154	163	163	51	51	Wysoka PIONEER I i II. Niska PIONEER I i II vs Kimball 2012.
	Mężczyźni, n (%)	62 (40,5)	49 (31,8)	55 (33,7)	50 (30,7)	15 (29,4)	15 (29,4)	Tak, wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	36,2 (10,8)	37,8 (11,3)	34,9 (10,0)	36,1 (12,2)	35,1 (10,7)	37,8 (12,1)	Tak, wysoka
	Rasa biała, n (%)	116 (75,8)	118 (76,6)	143 (87,7)	130 (79,8)	37 (72,5)	37 (72,5)	Tak, wysoka
	Palenie tytoniu, n (%)	81 (52,9)	92 (59,7)	105 (64,4)	109 (66,9)	30 (58,8)	29 (56,9)	Średnia PIONEER I i II. Wysoka PIONEER I vs Kimball 2012.
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	97,1 (24,9)	99,3 (25,13)	90,2 (21,7)	95,7 (25,9)	95,4 (22,9)	96,5 (24,8)	Średnia
	Stopień nasilenia choroby w skali Hurley, n (%)	I	n/d	n/d	n/d	n/d	8 (15,7)	7 (13,7)
II		80 (52,3)	81 (52,6)	86 (52,8)	89 (54,6)	28 (54,9)	29 (56,9)	Tak, wysoka

³⁴ Analizowano dane dla pierwszej fazy badania (do 12 tyg. obserwacji)

³⁵ Analizowano dane dla pierwszej fazy badania (do 12 tyg. obserwacji)

³⁶ Nie analizowano danych dla grupy stosującej ADA w dawce 40 mg co 2 tyg. oraz dla otwartej fazy badania

Cecha		Porównywane badania						Homo- geniczność
		PIONEER I ³⁴		PIONEER II ³⁵		Kimball 2012 ³⁶		
		Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	
	III	73 (47,7)	73 (47,4)	77 (47,2)	74 (45,4)	15 (29,4)	15 (29,4)	Wysoka PIONEER I i II. Niska PIONEER I i II vs Kimball 2012.
Leczenie układowe w wywiadzie, n (%)		71 (46,4)	63 (40,9)	82 (50,3)	76 (46,6)	50 (98,0)*	49 (96,1)*	Wysoka PIONEER I i II. Niska PIONEER I i II vs Kimball 2012
Ocena jakości życia w skali DLQI, średnia (SD)		16,3 (6,6)/N=151	16,0 (7,1)/N=153	14,1 (7,7)/N=162	14,9 (7,3)/N=162	16,4 (7,5)	15,4 (7,7)	Średnia PIONEER I i II. Wysoka PIONEER I vs Kimball 2012.
Nasilenie bólu skóry w skali NRS, średnia (SD)		5,1 (2,51) /N=151	4,8 (2,68) /N=146	4,3 (2,62)/N=159	4,8 (2,73)/N=155	52,0 (24,5)**	57,8 (28,5)**	Średnia PIONEER I i II. N/o PIONEER I i II vs Kimball 2012.
Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa, średnia (SD)		151,0 (131,2)	147,3 (97,2)	107,5 (80,0)	122,6 (88,0)	b/d	b/d	Średnia PIONEER I i II. N/o PIONEER I i II vs Kimball 2012.
Liczba ropni, średnia (SD)		2,8 (3,5)	2,7 (3,7)	2,0 (2,6)	2,4 (3,3)	1,6 (b/d)	1,8 (b/d)	Średnia
Liczba sączących się przetok, średnia (SD)		4,6 (5,2)	3,8 (4,4)	3,0 (4,1)	3,7 (5,2)	5,6 (b/d)	3,4 (b/d)	Średnia
Liczba guzków zapalnych, średnia (SD)		11,5 (10,9)	11,6 (13,9)	8,6 (6,9)	9,4 (9,6)	10,4 (b/d)	9,0 (b/d)	Średnia
Interwencja badana		ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homo- geniczność
	PIONEER I ³⁴		PIONEER II ³⁵		Kimball 2012 ³⁶		
	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	
Leczenie wspomagające	W czasie trwania badania stosowanie antybiotyków w ramach leczenia wspomagającego nie było dozwolone, za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym. W sytuacji, kiedy ból chorego ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania.		W badaniu pozwalano na przyjmowanie do 100 mg doksycykliny lub minocykliny dwa razy na dobę. Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym. ³⁷ W sytuacji, kiedy ból chorego ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania.		Antybiotyki doustne (tetracyklina, doksycyklina lub minocyklina) bądź antybiotyki miejscowe (klindamycyna). ³⁸ Brak informacji nt. wymagania codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.		Średnia

³⁷ chorzy otrzymujący antybiotyki doustne bądź miejscowe w celu leczenia HS mogli kontynuować terapię o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania

³⁸ o ile chory otrzymywał stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażał chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania

Cecha	Porównywane badania						Homo- geniczność	
	PIONEER I ³⁴		PIONEER II ³⁵		Kimball 2012 ³⁶			
	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)		
Wspólne punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> * Odpowiedź HiSCR po 12 tygodniach leczenia (koniec fazy pierwszej badania) – stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy. * Zaostrzenie objawów choroby. * Ocena nasilenia bólu w skali NRS; * Ocena upośledzenia produktywności i aktywności na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP. * Ocena zadowolenia z leczenia. 				<p>W badaniu <i>Kimball 2012</i> jako pierwszorzędkowy punkt końcowy oceniano częstość występowania odpowiedzi klinicznej w skali HS-PGA. Odpowiedź HiSCR oceniono w ramach analizy <i>post-hoc</i> w dodatkowych publikacjach do badania <i>Kimball 2012</i>.</p> <p>Nasilenie bólu oceniano przy pomocy kwestionariusza ze skalą analogową (VAS).</p> <p>Objawy depresji oceniano na podstawie kwestionariusza PHQ-9. Produktywność w pracy oceniano na podstawie skali TWPI.</p>		Wysoka PIONEER I i II. Niska PIONEER I i II vs Kimball 2012.	
	Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa, wynik w skali DLQI, stężenie CRP, ocena liczby guzków zapalnych, przetok i ropni.							Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, zastosowano schemat randomizacji centralnej		Tak, zastosowano schemat randomizacji centralnej		Tak, zastosowano schemat randomizacji centralnej		Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne (przez 12 tygodni).		Tak, podwójne (przez 12 tygodni).		Tak, podwójne (przez 16 tygodni).		Wysoka
	Liczba ośrodków	101		101		26		Wysoka PIONEER I i II. Niska PIONEER I i II vs Kimball 2012.
	Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		5/5		Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homo- geniczność
	<i>PIONEER I</i> ³⁴		<i>PIONEER II</i> ³⁵		<i>Kimball 2012</i> ³⁶		
	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	
Okres obserwacji	Pierwsza faza badania: 12 tyg.		Pierwsza faza badania: 12 tyg.		16 tyg. faza zaślepienia (dla części punktów końcowych przedstawiono także dane po 12 tyg. obserwacji)		Wysoka <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Średnia <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> vs <i>Kimball 2012</i> .

*wśród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (N=154), antybiotyki stosowane w ramach leczenia układowego przyjmowało w przeszłości 144 (93,5% chorych), w tym u 104 (72,2%) ze 144 chorych nie wykazano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie. Wśród pozostałych rodzajów terapii układowej 29 (18,8%) chorych stosowało kortykosteroidy, a 28 (18,2%) chorych przyjmowało retinoidy

**skala VAS

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (AN, JZ) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- ⊕ jeśli w publikacji podano wartość średnią wraz SE (ang. *standard error* – błąd standardowy) to parametr SD obliczono samodzielnie na podstawie wartości SE podanej w publikacji. Przedziały ufności dla MD liczone były w takich przypadkach przez analityków i nie zawsze były zbieżne z przedziałami ufności wskazanymi przez autorów badania, co może wynikać z innej metody obliczeń. O ile nie wskazano inaczej, obliczenia analityków oraz autorów badania są spójne co do oceny istotności statystycznej;
- ⊕ w przypadku części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią bez SE/SD. W takich przypadkach podano w raporcie wartości średnie wskazane przez autorów publikacji a istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie 95% CI (ang. *confidence interval* – przedział ufności) podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów;
- ⊕ w przypadku danych ciągłych z badań *PIONEER I* i *PIONEER II*, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe;
- ⊕ z pierwszej fazy badań *PIONEER I* i *PIONEER II* oraz z badania *Kimball 2012* (faza randomizowana) przedstawiono w raporcie jedynie dane dla 12 i/lub 16³⁹ tyg. obserwacji (dane cząstkowe po 2, 4 czy 8 tygodniach obserwacji nie zostały

³⁹16 tyg. dotyczy tylko badania *Kimball 2012*

uwzględnione). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych;

- ⊕ w przypadku drugiej fazy badań *PIONEER I* i *PIONEER II* w raporcie uwzględniono jedynie dane dla grup spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy tj. chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC i chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC⁴⁰ (przy czym uwzględniono w raporcie dla tych grup jedynie dane dla oceny końcowej po 36 tygodniach leczenia, nie uwzględniano danych cząstkowych dla pozostałych okresów obserwacji – szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 3.13.1);
- ⊕ odstąpiono od wykonywania obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupą kontynuującą stosowanie PLC+BSC a grupą kontynuującą terapię ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC z uwagi na powtórna randomizację chorych do grup w II okresie badania *PIONEER II* oraz zbyt dużą różnicę w liczebności grup (151 vs 51 chorych) – dane przedstawiono jedynie w charakterze poglądowym;
- ⊕ z publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono w raporcie wyniki jedynie dla grupy chorych kontynuujących stosowanie ADA w dawce 40 mg co tydzień dla najdłuższego (dla danego punktu końcowego) dostępnego okresu obserwacji (do 168 tyg.) oraz dostępne dane dla okresu wynoszącego 48 tygodni⁴¹;
- ⊕ nie ekstrahowano z badań włączonych do raportu wyników dla grup stosujących ADA w schemacie dawkowania innym niż wskazany dla danej populacji chorych w kryteriach włączenia w rozdziale 3.5.

Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 7.7.

⁴⁰ dane przedstawiono jedynie w badaniu *PIONEER II*

⁴¹ Zgodnie z treścią projektu Programu lekowego adalimumab może być stosowany przez maksymalnie 12 miesięcy (ok. 52 tyg.) od podania pierwszej dawki leku. W publikacji *Zouboulis 2019* brak jest danych dla 52 tyg. obserwacji od podania pierwszej dawki ADA w badaniu *PIONEER I* lub *II*, dlatego też przedstawiono dane dla okresu najbardziej zbliżonego do maksymalnego, przewidzianego w Programie lekowym czasu trwania terapii ADA (tj.48 tyg.)

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Kimball 2012* oraz *PIONEER I* i *PIONEER II* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.9 (Tabela 88).

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem randomizacji oraz utraty chorych, a także prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu wynikające z selekcji, ryzyko związane ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie w badaniu *Kimball 2012* oraz I etapie badań *PIONEER I* i *PIONEER II*. Z uwagi na brak szczegółowych danych nt. generowania sekwencji randomizacji i ukrycia kodu randomizacji w II etapie badania *PIONEER I* i *PIONEER II*, ryzyko błędu wynikającego z selekcji oceniano jako niemożliwe do określenia. W przypadku pozostałych ocenianych domen, ryzyko błędu w II etapie badań *PIONEER I* i *PIONEER II* oceniono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Kimball 2012* oraz *PIONEER I* i *PIONEER II* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kimball 2012</i>		<i>PIONEER I</i>		<i>PIONEER II</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielano do grup badanych i grupy kontrolnej w stosunku 1: 1: 1 przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej oraz interaktywnego systemu internetowego.	Niskie ryzyko błędu	Etap I: Chorych przydzielano do grup badanych i grup kontrolnych przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej oraz interaktywnego systemu internetowego. Etap II: Chorych ponownie przydzielano do grup badanych i grup kontrolnych (brak danych szczegółowych).	Etap I: Niskie ryzyko błędu Etap II: niemożliwe do określenia.	Etap I: Chorych przydzielano do grup badanych i grup kontrolnych przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej oraz interaktywnego systemu internetowego. Etap II: Chorych ponownie przydzielano do grup badanych i grup kontrolnych (brak danych szczegółowych).	Etap I: Niskie ryzyko błędu Etap II: niemożliwe do określenia.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Chorych randomizowano do grup przy pomocy zwalidowanego systemu z odpowiednią wielkością bloków – Web-Rando (schemat opracowany przez statystyków z firmy sponsorującej badanie). Zastosowano schemat randomizacji centralnej.	Niskie ryzyko błędu	Etap I: Stosowano system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej oraz interaktywny system internetowy. Etap II: brak danych	Etap I: Niskie ryzyko błędu Etap II: niemożliwe do określenia.	Etap I: Stosowano system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej oraz interaktywny system internetowy. Etap II: brak danych	Etap I: Niskie ryzyko błędu Etap II: niemożliwe do określenia.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kimball 2012</i>		<i>PIONEER I</i>		<i>PIONEER II</i>	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Interwencję badaną i placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji	Niskie ryzyko błędu	Etap I: Badanie podwójnie zaślepienie. Interwencję badaną oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji; Etap II: Badanie podwójnie zaślepienie. Leczenie przydzielano za pomocą systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej w celu zachowania zaślepienia.	Niskie ryzyko błędu	Etap I: Badanie podwójnie zaślepienie. Interwencję badaną oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji. Etap II: Badanie podwójnie zaślepienie. Leczenie przydzielano za pomocą systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej w celu zachowania zaślepienia.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kimball 2012</i>		<i>PIONEER I</i>		<i>PIONEER II</i>	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi na leczenie) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe

obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział

ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedzi klinicznej ocenianej w skali HS-PGA w badaniu *Kimball 2012* parametr OR wyniósł 4,40 (95% CI: 1,15; 16,87), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 4,40 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła dla tego punktu końcowego 0,16 (95% CI: 0,03; 0,29), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 16% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi klinicznej ocenianej w skali HS-PGA w czasie 12 tygodni terapii. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego ogółem w czasie 12 tygodni terapii w badaniu *PIONEER I* parametr OR wyniósł 0,99 (95% CI: 0,14; 7,14), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 99% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,0001 (95% CI: -0,03; 0,03), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 0,01% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie

przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.11. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

Skuteczność ADA względem BSC⁴² została oceniona na podstawie:

- ⊕ randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy *PIONEER I* i *PIONEER II* (publikacja *Kimball 2016b* i publikacja *Giamarellos-Bourboulis 2017*, w której przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy danych do badań *PIONEER I* i *PIONEER II*) – ocena do 12 tyg. okresu obserwacji (I okres trwania badania *PIONEER I* i *PIONEER II*);
- ⊕ randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania II fazy *Kimball 2012* (wraz z publikacją *Kimball 2016a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji chorych z badania *Kimball 2012*, u których AN ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 , publikacją *Gottlieb 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla podgrupy kobiet i publikacją *Scheinfeld 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* w odniesieniu do wpływu terapii ADA na odczuwanie bólu i objawy depresji u chorych uczestniczących w badaniu *Kimball 2012*) – ocena do 16 tyg. okresu obserwacji.

Dodatkowo uwzględniono uzupełniające wyniki do badania *Kimball 2012* i badania *PIONEER I* i *PIONEER II* przedstawione w publikacji *EMA 2015*.

Ocenę skuteczności ADA w porównaniu z BSC przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź HiSCR;
- ⊕ odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA;

⁴² W badaniach włączonych do analizy opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla ADA+BSC vs PLC+BSC

- ⊕ ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok;
- ⊕ zaostrzenie objawów choroby;
- ⊕ wynik w skali Hurley;
- ⊕ wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;
- ⊕ nasilenie bólu;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ produktywność w pracy;
- ⊕ wynik według kwestionariusza PHQ-9;
- ⊕ wynik w skali HAD;
- ⊕ zadowolenie z leczenia;
- ⊕ stosowanie terapii ratunkowych;
- ⊕ stężenie CRP.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Odpowiedź HiSCR

Odpowiedź HiSCR definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych. 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych uważane jest za klinicznie znaczące w ocenie chorych i wiąże się ze znaczącą poprawą w zakresie jakości życia i nasilenia bólu u chorego. HiSCR pozwala na wcześniejsze wykrycie odpowiedzi na leczenie niż ocena w skali HS-PGA.

3.11.1.1. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* ocena częstości występowania odpowiedzi HiSCR po 12 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W przypadku oceny w ogólnej populacji chorych, zarówno w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* jak i w analizie zintegrowanej oraz metaanalizie wyników tych badań wykazano, iż odpowiedź HiSCR w czasie 12 tygodni leczenia występowała zdecydowanie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Podobne wyniki wykazano także w przypadku analizy w podgrupach chorych – dla większości analizowanych podgrup odpowiedź HiSCR odnotowano istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w przypadku chorych otrzymujących interwencję kontrolną. Jedynie w przypadku analizy zintegrowanej dla obu badań, w podgrupie

osób rasy czarnej, osób z BMI⁴³ ≥ 40 kg/m² i osób bez zabiegu chirurgicznego w wywiadzie, odpowiedź HiSCR występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *Kimball 2012* częstość występowania odpowiedzi HiSCR oceniano w ramach analizy *post-hoc*. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015*, w przypadku ogólnej populacji mITT⁴⁴ (tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy), odpowiedź HiSCR odnotowano w czasie 12 tygodni leczenia częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 61,1% i 16,2% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej ADA wykazano także w przypadku analizy dla większości rozpatrywanych podgrup. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z populacji mITT, u których występował III stopień nasilenia w skali Hurley i chorych z AN ≥ 3 , liczba sączących się przetok ≤ 20 , u których występował I i III stopień nasilenia w skali Hurley, dla których nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak pamiętać, iż w przypadku badania *Kimball 2012*, część podgrup była bardzo mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności.

W publikacji *Giamarellos-Bourboulis 2017* przedstawiono dodatkowo analizę dotyczącą częstości występowania odpowiedzi HiSCR w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* przy jednoczesnym braku zakażenia raportowanego jako TEAE. Zarówno w przypadku populacji ogólnej, jak i większości rozpatrywanych w publikacji podgrup wykazano, iż częstość występowania odpowiedzi HiSCR przy jednoczesnym braku zakażenia raportowanego jako TEAE była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej.

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla których różnice między grupami były istotne statystycznie, wykazano niskie wartości parametru NNT (tj. ≤ 7), co świadczy o dużej sile badanej interwencji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴³ ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała

⁴⁴ ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT

Tabela 7.
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁵	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź HiSCR											
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	64 (41,8)	153	40 (26,0)	154	2,05 (1,26; 3,32)	0,16 (0,05; 0,26)	7 (4; 20)	TAK	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			96 (58,9)	163	45 (27,6)	163	3,76 (2,36; 5,98)	0,31 (0,21; 0,41)	4 (3; 5)	TAK	
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (Giamarellos-Bourboulis 2017)		Ogółem	160 (50,6)	316	85 (26,8)	317	2,80 (2,01; 3,90)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>		Ogółem	160 (50,6)	316	85 (26,8)	317	2,79 (1,54; 5,04)	0,24 (0,08; 0,39)	5 (3; 13)	TAK	
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	II stopień nasilenia w skali Hurley	Ogółem	37 (44,6)	83	25 (29,8)	84	1,90 (1,00; 3,59)	0,15 (0,003; 0,29)	7 (4; 334)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		Ogółem	53 (62,4)	85	32 (36,8)	87	2,85 (1,53; 5,28)	0,26 (0,11; 0,40)	4 (3; 10)	TAK
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			Ogółem	90 (53,6)	168	57 (33,3)	171	2,31 (1,49; 3,58)	0,20 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>				90 (53,6)	168	57 (33,3)	171	2,34 (1,50; 3,64)	0,20 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)			Ogółem	7 (63,6)	11	3 (25,0)	12	5,25 (0,87; 31,55)	0,39 (0,01; 0,76)	3 (2; 100)	TAK

⁴⁵ okres obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁵	Podgrupa		ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Antybiotyki niestosowane na początku badania	46 (62,2)	74	29 (38,7)	75	2,61 (1,35; 5,05)	0,23 (0,08; 0,39)	5 (3; 13)	TAK
<i>PIONEER I (Kimball 2016b)</i>			Ogółem	27 (38,6)	70	15 (21,4)	70	2,30 (1,09; 4,86)	0,17 (0,02; 0,32)	6 (4; 50)	TAK
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>			Ogółem	43 (55,1)	78	13 (17,1)	76	5,95 (2,83; 12,55)	0,38 (0,24; 0,52)	3 (2; 5)	TAK
<i>PIONEER I i PIONEER II (EMA 2015)</i>		III stopień nasilenia w skali Hurley	Ogółem	70 (47,3)	148	28 (19,2)	146	3,78 (2,24; 6,38)	0,28 (0,18; 0,38)	4 (3; 6)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>			Ogółem	70 (47,3)	148	28 (19,2)	146	3,70 (1,46; 9,40)	0,28 (0,07; 0,48)	4 (3; 15)	TAK
<i>PIONEER II (EMA 2015)</i>			Stosowanie antybiotyków na początku badania	13 (65,0)	20	4 (20,0)	20	7,43 (1,78; 31,04)	0,45 (0,18; 0,72)	3 (2; 6)	TAK
			Antybiotyki niestosowane na początku badania	30 (51,7)	58	9 (16,1)	56	5,60 (2,32; 13,49)	0,36 (0,20; 0,52)	3 (2; 5)	TAK
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>			Stosowanie antybiotyków na początku badania	20 (64,5)	31	7 (21,9)	32	6,49 (2,13; 19,81)	0,43 (0,21; 0,65)	3 (2; 5)	TAK
			Antybiotyki niestosowane na początku badania	76 (57,6)	132	38 (29,0)	131	3,32 (1,99; 5,54)	0,29 (0,17; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
<i>PIONEER I i PIONEER II (EMA 2015)</i>	12 tyg.		Wiek	<40 r.ż.	106 (48,8)	217	54 (27,4)	197	2,53 (1,68; 3,81)	0,21 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)
		≥40 r.ż.		54 (54,5)	99	31 (25,8)	120	3,45 (1,95; 6,08)	0,29 (0,16; 0,41)	4 (3; 7)	TAK
		Płeć	Kobiety	104 (52,3)	199	64 (29,4)	218	2,63 (1,76; 3,94)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK
			Mężczyźni	56 (47,9)	117	21 (21,2)	99	3,41 (1,87; 6,23)	0,27 (0,15; 0,39)	4 (3; 7)	TAK
		Rasa	Biała	133 (51,4)	259	70 (28,2)	248	2,68 (1,86; 3,88)	0,23 (0,15; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
			Czarna	18 (42,9)	42	12 (24,5)	49	2,31 (0,95; 5,65)	0,18 (-0,01; 0,38)	n/d	NIE
	Inna		9 (60,0)	15	3 (15,0)	20	8,50 (1,71; 42,28)	0,45 (0,16; 0,74)	3 (2; 7)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁵	Podgrupa		ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Czas trwania HS, mediana [lata]	<9,18	81 (49,7)	163	47 (30,7)	153	2,23 (1,41; 3,53)	0,19 (0,08; 0,30)	6 (4; 13)	TAK
			≥9,18	79 (51,6)	153	38 (23,2)	164	3,54 (2,19; 5,73)	0,28 (0,18; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
		Masa ciała, mediana [kg]	<93	88 (54,0)	163	49 (32,9)	149	2,39 (1,51; 3,79)	0,21 (0,10; 0,32)	5 (4; 10)	TAK
			≥93	72 (47,1)	153	36 (21,4)	168	3,26 (2,00; 5,30)	0,26 (0,16; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
		BMI [kg/m ²]	<25	37 (61,7)	60	16 (41,0)	39	2,31 (1,02; 5,27)	0,21 (0,01; 0,40)	5 (3; 100)	TAK
			25 do <30	35 (47,9)	73	20 (27,0)	74	2,49 (1,25; 4,95)	0,21 (0,06; 0,36)	5 (3; 17)	TAK
			30 do <40	71 (51,4)	138	33 (23,7)	139	3,40 (2,04; 5,69)	0,28 (0,17; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
			≥40	17 (38,6)	44	15 (23,8)	63	2,01 (0,87; 4,66)	0,15 (-0,03; 0,33)	n/d	NIE
		Palenie papierosów w chwili rozpoczęcia badania	Tak	91 (48,9)	186	56 (27,9)	201	2,48 (1,63; 3,78)	0,21 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
			Brak	69 (53,1)	130	29 (25,2)	115	3,35 (1,95; 5,78)	0,28 (0,16; 0,40)	4 (3; 7)	TAK
			Zwiększenie liczby papierosów	22 (57,9)	38	16 (25,4)	63	4,04 (1,71; 9,53)	0,32 (0,13; 0,52)	4 (2; 8)	TAK
			Zmniejszenie liczby papierosów	21 (55,3)	38	7 (18,4)	38	5,47 (1,93; 15,48)	0,37 (0,17; 0,57)	3 (2; 6)	TAK
			Inna zmiana	111 (50,5)	220	54 (29,2)	185	2,47 (1,64; 3,73)	0,21 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
		CRP, mediana [mg/l]	<9,40	98 (62,0)	158	50 (33,3)	150	3,27 (2,05; 5,21)	0,29 (0,18; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
			≥9,40	61 (38,9)	157	34 (20,7)	164	2,43 (1,48; 3,99)	0,18 (0,08; 0,28)	6 (4; 13)	TAK
		AN w chwili rozpoczęcia badania	≤5	39 (54,9)	71	30 (34,9)	86	2,27 (1,19; 4,33)	0,20 (0,05; 0,35)	5 (3; 20)	TAK
			6-10	56 (48,7)	115	26 (31,0)	84	2,12 (1,17; 3,82)	0,18 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	TAK
			≥11	65 (50,0)	130	29 (19,7)	147	4,07 (2,39; 6,93)	0,30 (0,20; 0,41)	4 (3; 5)	TAK
			≤9 (mediana)	73 (51,8)	141	47 (33,1)	142	2,17 (1,34; 3,51)	0,19 (0,07; 0,30)	6 (4; 15)	TAK
			≥9 (mediana)	87 (49,7)	175	38 (21,7)	175	3,56 (2,24; 5,68)	0,28 (0,18; 0,38)	4 (3; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁵	Podgrupa		ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zabieg chirurgiczny w wywiadzie	Tak	134 (50,0)	268	74 (25,9)	286	2,86 (2,00; 4,09)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
			Nie	26 (54,2)	48	11 (35,5)	31	2,15 (0,85; 5,44)	0,19 (-0,03; 0,41)	n/d	NIE
		Region geograficzny	USA	62 (48,8)	127	37 (28,9)	128	2,35 (1,40; 3,93)	0,20 (0,08; 0,32)	5 (4; 13)	TAK
			Inny niż USA	98 (51,9)	189	48 (25,4)	189	3,16 (2,05; 4,88)	0,26 (0,17; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
Kimball 2012 (EMA 2015)	12 tyg.	Populacja mITT**	Ogółem	22 (61,1)	36	6 (16,2)	37	8,12 (2,70; 24,43)	0,45 (0,25; 0,65)	3 (2; 4)	TAK
			II stopień nasilenia w skali Hurley	17 (68,0)	25	4 (16,7)	24	10,63 (2,72; 41,53)	0,51 (0,28; 0,75)	2 (2; 4)	TAK
			III stopień nasilenia w skali Hurley	5 (45,5)	11	2 (15,4)	13	4,58 (0,67; 31,20)	0,30 (-0,05; 0,65)	n/d	NIE
Kimball 2012 (Gottlieb 2016) [^]	12 tyg.	AN ≥2, liczba sączących się przetok ≤20	populacja ITT	26 (59,1)	44	7 (16,3)	43	7,43 (2,71; 20,36)	0,43 (0,25; 0,61)	3 (2; 4)	TAK
	16 tyg.			24 (54,5)	44	11 (25,6)	43	3,49 (1,41; 8,64)	0,29 (0,09; 0,49)	4 (3; 12)	TAK
	12 tyg.		Kobiety	17 (54,8)	31	6 (20,7)	29	4,65 (1,48; 14,61)	0,34 (0,11; 0,57)	3 (2; 10)	TAK
	16 tyg.			16 (51,6)	31	8 (27,6)	29	2,80 (0,95; 8,22)	0,24 (0,0007; 0,48)	5 (3; 1429)	TAK
Kimball 2012 (Kimball 2016a)	12 tyg.	AN ≥3, liczba sączących się przetok ≤20	Ogółem	26 (59,1)	44	7 (16,3)	43	7,43 (2,71; 20,36)	0,43 (0,25; 0,61)	3 (2; 4)	TAK
	16 tyg.			24 (54,5)	44	11 (25,6)	43	3,49 (1,41; 8,64)	0,29 (0,09; 0,49)	4 (3; 12)	TAK
	16 tyg.		I stopień nasilenia w skali Hurley	4 (50,0)	8	3 (50,0)	6	1,00 (0,12; 8,31)	0,0000 (-0,53; 0,53)	n/d	NIE
			II stopień nasilenia w skali Hurley	18 (72,0)	25	7 (29,2)	24	6,24 (1,81; 21,57)	0,43 (0,18; 0,68)	3 (2; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁵	Podgrupa		ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
			III stopień nasilenia w skali Hurley	2 (18,2)	11	1 (7,7)	13	2,67 (0,21; 34,20)	0,10 (-0,17; 0,37)	n/d	NIE	
Odpowiedź HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE												
<i>PIONEER I i PIONEER II (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>	12 tyg.	Ogółem		149 (47,2)	316	78 (24,6)	317	2,73 (1,95; 3,83)	0,23 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK	
<i>PIONEER I (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>		II stopień nasilenia w skali Hurley	Ogółem		33 (39,8)	83	20 (23,8)	84	2,11 (1,08; 4,12)	0,16 (0,02; 0,30)	7 (4; 50)	TAK
<i>PIONEER II (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>			Ogółem		49 (57,6)	85	32 (36,8)	87	2,34 (1,27; 4,32)	0,21 (0,06; 0,35)	5 (3; 17)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>			Ogółem		82 (48,8)	168	52 (30,4)	171	2,23 (1,42; 3,50)	0,18 (0,08; 0,29)	6 (4; 13)	TAK
<i>PIONEER II (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>			Stosowanie antybiotyków na początku badania		b/d (54,5)	b/d	b/d (25,0)	b/d	n/o	n/o	n/o	NIE*
<i>PIONEER II (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>			Antybiotyki niestosowane na początku badania		b/d (58,1)	b/d	b/d (38,7)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,05*
<i>PIONEER I (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>			III stopień nasilenia w skali Hurley	Ogółem		26 (37,1)	70	14 (20,0)	70	2,36 (1,11; 5,06)	0,17 (0,02; 0,32)	6 (4; 50)
<i>PIONEER II (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>		Ogółem		41 (52,6)	78	12 (15,8)	76	5,91 (2,76; 12,64)	0,37 (0,23; 0,51)	3 (2; 5)	TAK	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>		Ogółem		67 (45,3)	148	26 (17,8)	146	3,74 (1,52; 9,18)	0,27 (0,08; 0,46)	4 (3; 13)	TAK	
<i>PIONEER II (Giamarellou-Bourboulis 2017)</i>		Stosowanie antybiotyków na początku badania		b/d (65,0)	b/d	b/d (20,0)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,05*	

Badanie (publikacja)	OBS ⁴⁵	Podgrupa		ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PIONEER II</i> (<i>Giamarellos-Bourboulis</i> 2017)			Antybiotyki niestosowane na początku badania	b/d (48,3)	b/d	b/d (14,3)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,001*

*na podstawie danych przedstawionych w publikacji

**analiza *post-hoc* dla populacji mITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy

^analiza *post-hoc*

3.11.1.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR

Według danych przedstawionych w publikacji *Kimball 2016a*, w badaniu *Kimball 2012* czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR w podgrupie chorych u których AN wynosiła ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 był krótszy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 29 i 113 dni, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W przypadku analizy w podgrupie chorych u których AN wynosiła ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 , w zależności od stopnia nasilenia choroby w skali Hurley, również wykazano, iż czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR był krótszy w grupie stosującej ADA niż w grupie kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie jedynie w przypadku chorych z I/II stopniem nasilenia choroby w skali Hurley. Brak istotności statystycznej dla różnicy między grupami w podgrupie chorych, u których występował III stopień nasilenia choroby w skali Hurley może być związany z bardzo małą liczbą chorych w tej podgrupie.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 8.
Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		Różnica median (95% CI)	IS*	
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N			
Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR [dni]								
<i>Kimball 2012 (Kimball 2016a)</i>	AN ≥ 3 , liczba sączących się przetok ≤ 20	Ogółem	29 (17; 59)	44	113 (57; nie osiągnięto)	43	-84 (b/d)	TAK p=0,0001
		I/II stopień nasilenia choroby w skali Hurley	29 (15; 55)	33	112 (57; nie osiągnięto)	30	-83 (b/d)	TAK p=0,0002
		III stopień nasilenia choroby w skali Hurley	84 (17; nie osiągnięto)	11	Nie osiągnięto (29; nie osiągnięto)	13	n/o	NIE p=0,2452

*na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji

3.11.1.3. Czas trwania odpowiedzi HiSCR

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana) średni czas trwania odpowiedzi HiSCR wynosił około 34 dni w grupie stosującej ADA+BSC oraz około 17 dni w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Również czas trwania odpowiedzi HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE w

badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie badanej niż w grupie otrzymującej PLC+BSC (odpowiednio około 32 vs 15 dni). Odnotowany czas trwania odpowiedzi w grupie stosującej ADA+BSC może się wydawać dość krótki, ale należy zauważyć, iż średni czas trwania odpowiedzi HiSCR oceniano w publikacji *Giamarellou-Bourboulis 2017* jedynie w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badań *PIONEER I* i *PIONEER II*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Czas trwania odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania odpowiedzi HiSCR [dni]							
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (<i>Giamarellou-Bourboulis 2017</i>)	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź HiSCR	34,2 (b/d)	160	16,8 (b/d)	85	17,4 (b/d)	TAK p<0,001
Czas trwania odpowiedzi HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE							
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (<i>Giamarellou-Bourboulis 2017</i>)	Ogółem	32,2 (b/d)	316	15,1 (b/d)	313	17,1 (b/d)	TAK p<0,001

*na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji

3.11.2. Odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA

Skala HS-PGA jest 6. stopniową skalą służącą do oceny aktywności choroby. W badaniu *Kimball 2012* częstość występowania odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia, definiowanej jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby w skali HS-PGA i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano w badaniu odpowiedź kliniczną w skali HS-PGA po 12 tygodniach leczenia definiowaną jak wskazano powyżej oraz odpowiedź kliniczną definiowaną jako brak aktywności choroby bądź minimalną lub łagodną aktywność choroby po 16 tygodniach terapii.

W badaniu *Kimball 2012* w przypadku oceny w populacji ogólnej zarówno po 12 tygodniach terapii jak i po 16 tygodniach leczenia, odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA (aktywność choroby: brak, minimalna lub łagodna i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem

wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie), występowała zdecydowanie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. W przypadku analizy w podgrupach chorych, w przypadku większości rozpatrywanych podgrup także wykazano większą częstość występowania odpowiedzi klinicznej wśród chorych stosujących badaną interwencję niż w przypadku osób otrzymujących PLC+BSC. Wyjątek stanowiły podgrupy chorych, u których występował III stopień nasilenia choroby w skali Hurley, chorych niepalących, chorych niestosujących antybiotyków doustnych jako leczenia towarzyszącego w terapii HS, chorych z BMI <32,8 kg/m², podgrup wyodrębnionych ze względu na początkowe stężenie CRP i chorych z AN ≥3, liczbą sączących się przetok ≤20, u których występował I lub III stopień nasilenia w skali Hurley. W przypadku wskazanych podgrup różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż liczebność części analizowanych podgrup w badaniu była bardzo niewielka, więc wyniki należy interpretować z ostrożnością. Istotnym jest odnotowanie faktu, że we wszystkich podgrupach odnotowano znaczą przewagę numeryczną ADA, pomimo nie wykazania istotności statystycznej różnicy.

Znamienną statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną (na korzyść grupy stosującej ADA+BSC) wykazano w badaniu *Kimball 2012* także w przypadku częstości występowania odpowiedzi klinicznej ocenianej w skali HS-PGA definiowanej jako aktywność choroby: brak, minimalna lub łagodna i częstości występowania odpowiedzi w skali HS-PGA na każdej wizycie (odpowiedź ogółem, odpowiedź definiowana jako brak lub minimalna aktywność choroby po 12 tyg. terapii, odpowiedź definiowana jako brak, łagodna lub minimalna aktywność choroby po 16 tygodniach terapii, odpowiedź definiowana jako co najmniej 1 stopniowa poprawa w porównaniu z wynikiem początkowym i odpowiedź definiowana jako co najmniej 2 stopniowa poprawa w porównaniu z wynikiem początkowym). W pozostałych przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla których różnice między grupami były istotne statystycznie, wykazano niskie wartości parametru NNT (tj. ≤9), co świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Częstość uzyskania odpowiedzi klinicznej ocenianej w skali HS-PGA

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA (aktywność choroby: brak, minimalna lub łagodna i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie)										
Kimball 2012	12 tyg.	Ogółem	11 (21,6)*	51	3 (5,9)*	51	4,40 (1,15; 16,87)	0,16 (0,03; 0,29)	7 (4; 34)	TAK
	16 tyg.	Ogółem	9 (17,6)	51	2 (3,9)	51	5,25 (1,07; 25,66)	0,14 (0,02; 0,25)	8 (4; 50)	TAK
Kimball 2012 (EMA 2015)	16 tyg.	Ogółem (LOCF ⁴⁶)	11 (22,0)	50	2 (4,0)	50	6,77 (1,42; 32,37)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	TAK
Kimball 2012	16 tyg.	I lub II stopień nasilenia w skali Hurley	8 (22,2)	36	2 (5,6)	36	4,86 (0,95; 24,75)	0,17 (0,01; 0,32)	6 (4; 100)	TAK
Kimball 2012 (EMA 2015)		I lub II stopień nasilenia w skali Hurley (LOCF)	10 (28,6)	35	2 (5,6)	36	6,80 (1,37; 33,80)	0,23 (0,06; 0,40)	5 (3; 17)	TAK
Kimball 2012		III stopień nasilenia w skali Hurley	1 (6,7)	15	0 (0,0)	15	7,39 (0,15; 372,38)	0,07 (-0,10; 0,23)	n/d	NIE
Kimball 2012 (EMA 2015)		III stopień nasilenia w skali Hurley (LOCF)	1 (6,7)	15	0 (0,0)	14	6,91 (0,14; 349,18)	0,07 (-0,10; 0,24)	n/d	NIE
Kimball 2012		Palenie tytoniu (obecnie)	7 (23,3)	30	1 (3,4)	29	8,52 (0,98; 74,39)	0,20 (0,03; 0,36)	5 (3; 34)	TAK
		Niepalenie tytoniu (obecnie)	2 (9,5)	21	1 (4,5)	22	2,21 (0,19; 26,38)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE
		Stosowanie antybiotyków doustnych jako leczenie towarzyszące w terapii HS	4 (44,4)	9	0 (0,0)	4	6,86 (0,59; 79,65)	0,44 (0,04; 0,85)	3 (2; 25)	TAK
		Niestosowanie antybiotyków doustnych jako leczenie towarzyszące w terapii HS	5 (11,9)	42	2 (4,3)	47	3,04 (0,56; 16,59)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE

⁴⁶ ang. *last-observation-carried-forward* – metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		BMI ≥ 32,8 kg/m ² (mediana)		5 (22,7)	22	0 (0,0)	25	10,38 (1,65; 65,25)	0,23 (0,05; 0,41)	5 (3; 20)	TAK
		BMI < 32,8 kg/m ² (mediana)		4 (13,8)	29	2 (7,7)	26	1,92 (0,32; 11,47)	0,06 (-0,10; 0,22)	n/d	NIE
		Stężenie CRP ≥ 7,92 mg/l (mediana)		3 (16,7)	18	1 (4,8)	21	4,00 (0,38; 42,37)	0,12 (-0,08; 0,31)	n/d	NIE
		Stężenie CRP < 7,92 mg/l (mediana)		4 (20,0)	20	1 (5,6)	18	4,25 (0,43; 42,19)	0,14 (-0,06; 0,35)	n/d	NIE
Kimball 2012 (Kimball 2016a)	12 tyg.	AN ≥3, liczba sączących się przetok ≤20	Ogółem	11 (25,0)	44	2 (4,7)	43	6,83 (1,41; 33,00)	0,20 (0,06; 0,35)	5 (3; 17)	TAK
	16 tyg.		I stopień nasilenia w skali Hurley	0 (0,0)	8	1 (16,7)	6	0,10 (0,00; 5,09)	-0,17 (-0,51; 0,17)	n/d	NIE
			II stopień nasilenia w skali Hurley	8 (32,0)	25	0 (0,0)	24	9,92 (2,21; 44,46)	0,32 (0,13; 0,51)	4 (2; 8)	TAK
			III stopień nasilenia w skali Hurley	1 (9,1)	11	0 (0,0)	13	8,86 (0,17; 452,79)	0,09 (-0,12; 0,30)	n/d	NIE
			Ogółem	9 (20,5)	44	1 (2,3)	43	10,80 (1,30; 89,45)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	TAK
Odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA (aktywność choroby: brak, minimalna lub łagodna)											
Kimball 2012	16 tyg.	Ogółem		25 (49,0)	51	12 (23,5)	51	3,13 (1,34; 7,30)	0,25 (0,07; 0,43)	4 (3; 15)	TAK
Odpowiedź w skali HS-PGA na każdej wizycie – ogółem											
Kimball 2012 (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem		11 (21,6)	51	3 (5,9)	51	4,40 (1,15; 16,87)	0,16 (0,03; 0,29)	7 (4; 34)	TAK
	16 tyg.	Ogółem		9 (17,6)	51	2 (3,9)	51	5,25 (1,07; 25,66)	0,14 (0,02; 0,25)	8 (4; 50)	TAK
Odpowiedź w skali HS-PGA na każdej wizycie – brak aktywnej choroby											
Kimball 2012 (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	16 tyg.	Ogółem		4 (7,8)	51	1 (2,0)	51	4,26 (0,46; 39,46)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
Odpowiedź w skali HS-PGA na każdej wizycie – brak lub minimalna aktywność choroby											
Kimball 2012 (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem		8 (15,7)	51	2 (3,9)	51	4,56 (0,92; 22,64)	0,12 (0,005; 0,23)	9 (5; 200)	TAK
	16 tyg.	Ogółem		7 (13,7)	51	2 (3,9)	51	3,90 (0,77; 19,76)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź w skali HS-PGA na każdej wizycie – brak, łagodna lub minimalna aktywność choroby										
<i>Kimball 2012 (EMA 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	24 (47,1)	51	15 (29,4)	51	2,13 (0,94; 4,82)	0,18 (-0,01; 0,36)	n/d	NIE
	16 tyg.	Ogółem	25 (49,0)	51	12 (23,5)	51	3,13 (1,34; 7,30)	0,25 (0,07; 0,43)	4 (3; 15)	TAK
Odpowiedź w skali HS-PGA na każdej wizycie – co najmniej 1 stopniowa poprawa w porównaniu z wynikiem początkowym										
<i>Kimball 2012 (EMA 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	27 (52,9)	51	16 (31,4)	51	2,46 (1,10; 5,52)	0,22 (0,03; 0,40)	5 (3; 34)	TAK
	16 tyg.	Ogółem	29 (56,9)	51	14 (27,5)	51	3,48 (1,52; 7,97)	0,29 (0,11; 0,48)	4 (3; 10)	TAK
Odpowiedź w skali HS-PGA na każdej wizycie – co najmniej 2 stopniowa poprawa w porównaniu z wynikiem początkowym										
<i>Kimball 2012 (EMA 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	13 (25,5)	51	3 (5,9)	51	5,47 (1,45; 20,60)	0,20 (0,06; 0,33)	5 (4; 17)	TAK
	16 tyg.	Ogółem	11 (21,6)	51	2 (3,9)	51	6,74 (1,41; 32,17)	0,18 (0,05; 0,30)	6 (4; 20)	TAK

*dane odczytane z wykresu

3.11.3. Ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok

3.11.3.1. Częstość uzyskania zmiany liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok

W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*, częstość występowania wartości 0. lub 1. wg wskaźnika AN po 12 tygodniach terapii była większa w grupie badanej (odpowiednio 19,0% i 30,7% chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*) niż kontrolnej (odpowiednio 10,4% i 14,1% chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC zarówno w przypadku analizy prowadzonej indywidualnie dla badania *PIONEER I* i *PIONEER II* jak i w przypadku metaanalizy wyników tych badań.

Odsetek chorych, u których po 12 tygodniach terapii uzyskano wartość 0., 1. lub 2. wg wskaźnika AN również był większy w grupie stosującej ADA+BSC w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* niż w grupie kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie jedynie w przypadku badania *PIONEER II* oraz metaanalizy wyników badań *PIONEER I* i *PIONEER II*. W przypadku oceny w podgrupach, we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych odsetek chorych, u których po 12 tygodniach terapii uzyskano wartość 0., 1. lub 2. wg wskaźnika AN był większy w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami była znamienna statystycznie jedynie w podgrupie chorych z badania *PIONEER II*, u których występował II stopień nasilenia w skali Hurley. W badaniu *Kimball 2012* wartość 0., 1. lub 2. wg wskaźnika AN w populacji mITT, u chorych u których występował II stopień nasilenia w skali Hurley także odnotowano po 12 tygodniach leczenia istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC.

W badaniu *Kimball 2012*, *PIONEER I* i *PIONEER II* oceniono również częstość występowania redukcji wskaźnika AN o co najmniej 50, 75 i 100% względem wartości początkowych. Zarówno w przypadku analizy dla populacji ogólnej jak i w przypadku analizy dla rozpatrywanych podgrup redukcja wskaźnika AN o co najmniej 50, 75 i 100% występowała w analizowanych badaniach częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść terapii ADA+BSC (wyjątek stanowiła częstość redukcji wskaźnika AN o 75% u chorych z AN ≥ 3 , liczbą sączących się przetok ≤ 20 w badaniu *Kimball 2012* – różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

Częstość występowania po 12 tygodniach terapii w badaniach *Kimball 2012*, *PIONEER I* i *PIONEER II* całkowitej eliminacji ropni, guzków zapalnych i sączących się przetok była w większości przypadków większa w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej jedynie w przypadku badania *PIONEER II* oraz metaanalizy badań *PIONEER I* i *PIONEER II* dla oceny eliminacji guzków zapalnych.

Po 12 tygodniach terapii $\geq 25\%$ wzrost (pogorszenie) liczby guzków zapalnych, ropni lub sączących się przetok względem wartości początkowych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*, odnotowano rzadziej w grupie stosującej ADA+BSC niż wśród chorych otrzymujących PLC+BSC, a różnice między grupami były w większości przypadków istotne statystycznie na korzyść grupy badanej (zarówno w przypadku indywidualnej analizy dla badań *PIONEER I* i *PIONEER II* jak i w przypadku metaanaliz). Znamiennej statystycznie różnicy nie odnotowano jedynie dla częstości występowania wzrostu liczby ropni w badaniu *PIONEER I*.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Częstość uzyskania zmiany liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
WSKAŹNIK AN											
Uzyskanie wartości 0. lub 1. wg wskaźnika AN											
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem	29 (19,0)	153	16 (10,4)	154	2,02 (1,05; 3,89)	0,09 (0,01; 0,16)	12 (7; 100)	TAK	
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem	50 (30,7)	163	23 (14,1)	163	2,69 (1,55; 4,68)	0,17 (0,08; 0,25)	6 (4; 13)	TAK	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	Ogółem	79 (25,0)	316	39 (12,3)	317	2,39 (1,57; 3,65)	0,13 (0,07; 0,19)	8 (6; 15)	TAK	
Uzyskanie wartości 0., 1. lub 2. wg wskaźnika AN											
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem	43 (28,1)	153	32 (20,8)	154	1,49 (0,88; 2,52)	0,07 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE	
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	Ogółem	70 (42,9)	163	37 (22,7)	163	2,56 (1,59; 4,14)	0,20 (0,10; 0,30)	5 (4; 10)	TAK	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	Ogółem	113 (35,8)	316	69 (21,8)	317	1,98 (1,16; 3,36)	0,14 (0,01; 0,26)	8 (4; 100)	TAK	
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	II stopień nasilenia w skali Hurley	24 (28,9)	83	24 (28,6)	84	1,02 (0,52; 1,99)	0,003 (-0,13; 0,14)	n/d	NIE	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			44 (51,8)	85	28 (32,2)	87	2,26 (1,22; 4,20)	0,20 (0,05; 0,34)	5 (3; 20)	TAK	
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)			68 (40,5)	168	52 (30,4)	171	1,56 (0,99; 2,44)	0,10 (-0,0006; 0,20)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>			68 (40,5)	168	52 (30,4)	171	1,53 (0,70; 3,35)	0,10 (-0,09; 0,29)	n/d	NIE	
<i>Kimball 2012</i> (EMA 2015)*	12 tyg.	mITT ^	II stopień nasilenia w skali Hurley	15 (60,0)	25	5 (20,8)	24	5,70 (1,60; 20,28)	0,39 (0,14; 0,64)	3 (2; 8)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie redukcji wskaźnika AN o 50%										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	70 (45,8)	153	49 (31,8)	154	1,81 (1,14; 2,88)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		104 (63,8)	163	57 (35,0)	163	3,28 (2,08; 5,16)	0,29 (0,18; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	Ogółem	174 (55,1)	316	106 (33,4)	317	2,44 (1,36; 4,37)	0,21 (0,07; 0,36)	5 (3; 15)	TAK
<i>Kimball 2012</i> (Kimball 2016a)	12 tyg.	AN ≥3, liczba sączących się przetok ≤20	28 (63,6)	44	14 (32,6)	43	3,63 (1,50; 8,79)	0,31 (0,11; 0,51)	4 (2; 10)	TAK
	16 tyg.		25 (56,8)	44	15 (34,9)	43	2,46 (1,03; 5,84)	0,22 (0,02; 0,42)	5 (3; 50)	TAK
<i>Kimball 2012</i> (EMA 2015)	12 tyg.	Chorzy z AN >2 i liczbą sączących się przetok ≤20, którzy uzyskali AN50 na każdej wizycie	28 (63,6)	44	14 (32,6)	43	3,63 (1,50; 8,79)	0,31 (0,11; 0,51)	4 (2; 10)	TAK
	16 tyg.		25 (56,8)	44	15 (34,9)	43	2,46 (1,03; 5,84)	0,22 (0,02; 0,42)	5 (3; 50)	TAK
Uzyskanie redukcji wskaźnika AN o 75%										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	43 (28,1)	153	24 (15,6)	154	2,12 (1,21; 3,71)	0,13 (0,03; 0,22)	8 (5; 34)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		61 (37,4)	163	27 (16,6)	163	3,01 (1,79; 5,07)	0,21 (0,11; 0,30)	5 (4; 10)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	Ogółem	104 (32,9)	316	51 (16,1)	317	2,56 (1,75; 3,75)	0,17 (0,10; 0,23)	6 (5; 10)	TAK
<i>Kimball 2012</i> (Kimball 2016a)	12 tyg.	AN ≥3, liczba sączących się przetok ≤20	19 (43,2)	44	9 (20,9)	43	2,87 (1,11; 7,40)	0,22 (0,03; 0,41)	5 (3; 34)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	16 tyg.		18 (40,9)	44	12 (27,9)	43	1,79 (0,73; 4,39)	0,13 (-0,07; 0,33)	n/d	NIE
Uzyskanie redukcji wskaźnika AN o 100%										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	16 (10,5)	153	6 (3,9)	154	2,88 (1,10; 7,57)	0,07 (0,01; 0,12)	15 (9; 100)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		25 (15,3)	163	10 (6,1)	163	2,77 (1,29; 5,98)	0,09 (0,03; 0,16)	12 (7; 34)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		41 (13,0)	316	16 (5,0)	317	2,81 (1,54; 5,14)	0,08 (0,04; 0,12)	13 (9; 25)	TAK
<i>Kimball 2012</i> (Kimball 2016a)	12 tyg.	AN ≥3, liczba sączących się przetok ≤20	10 (22,7)	44	2 (4,7)	43	6,03 (1,24; 29,41)	0,18 (0,04; 0,32)	6 (4; 25)	TAK
	16 tyg.		9 (20,5)	44	1 (2,3)	43	10,80 (1,30; 89,45)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	TAK
CAŁKOWITA ELIMINACJA GUZKÓW ZAPALNYCH, ROPNI ORAZ SĄCZĄCYCH SIĘ PRZETOK										
Całkowita eliminacja ropni										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	30 (27,8)	108	36 (33,3)	108	0,77 (0,43; 1,38)	-0,06 (-0,18; 0,07)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		52 (50,0)	104	35 (33,0)	106	2,03 (1,16; 3,55)	0,17 (0,04; 0,30)	6 (4; 25)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		82 (38,7)	212	71 (33,2)	214	1,25 (0,48; 3,24)	0,06 (-0,17; 0,28)	n/d	NIE
<i>Kimball 2012</i> (EMA 2015)	16 tyg.		b/d (50)	51	b/d (45)	51	n/o	n/o	n/o	NIE**
Całkowita eliminacja guzków zapalnych										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	19 (12,5)	152	10 (6,5)	153	2,04 (0,92; 4,55)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		34 (21,0)	162	13 (8,1)	161	3,02 (1,53; 5,98)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		53 (16,9)	314	23 (7,3)	314	2,57 (1,53; 4,32)	0,10 (0,05; 0,15)	10 (7; 20)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kimball 2012</i> (EMA 2015)	16 tyg.		b/d (20)	51	b/d (8)	51	n/o	n/o	n/o	NIE**
Całkowita eliminacja sączących się przetok										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	32 (27,6)	116	26 (22,8)	114	1,29 (0,71; 2,34)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		40 (38,1)	105	15 (14,3)	105	3,69 (1,88; 7,24)	0,24 (0,12; 0,35)	5 (3; 9)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		72 (32,6)	221	41 (18,7)	219	2,16 (0,77; 6,05)	0,14 (-0,04; 0,33)	n/d	NIE
<i>Kimball 2012</i> (EMA 2015)	16 tyg.		b/d (43)	51	b/d (27)	51	n/o	n/o	n/o	NIE**
≥25% WZROST (POGORSZENIE) LICZBY GUZKÓW ZAPALNYCH, ROPNI ORAZ SĄCZĄCYCH SIĘ PRZETOK WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH										
Wzrost liczby ropni										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	16 (10,5)	153	28 (18,2)	154	0,53 (0,27; 1,02)	-0,08 (-0,16; 0,0006)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		11 (6,7)	163	24 (14,7)	163	0,42 (0,20; 0,89)	-0,08 (-0,15; -0,01)	13 (7; 100)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		27 (8,5)	316	52 (16,4)	317	0,48 (0,29; 0,78)	-0,08 (-0,13; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
Wzrost liczby guzków zapalnych										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	27 (17,6)	153	55 (35,7)	154	0,39 (0,23; 0,66)	-0,18 (-0,28; -0,08)	6 (4; 13)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		15 (9,2)	163	28 (17,2)	163	0,49 (0,25; 0,95)	-0,08 (-0,15; -0,01)	13 (7; 100)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		42 (13,3)	316	83 (26,2)	317	0,42 (0,28; 0,64)	-0,13 (-0,23; -0,02)	8 (5; 50)	TAK
Wzrost liczby sączących się przetok										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	22 (14,4)	153	40 (26,0)	154	0,48 (0,27; 0,85)	-0,12 (-0,20; -0,03)	9 (5; 34)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		17 (10,4)	163	34 (20,9)	163	0,44 (0,24; 0,83)	-0,10 (-0,18; -0,03)	10 (6; 34)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		39 (12,3)	316	74 (23,3)	317	0,46 (0,30; 0,71)	-0,11 (-0,17; -0,05)	10 (6; 20)	TAK

*analiza *post-hoc*

**według danych podanych w publikacji *EMA 2015*

^analiza *post-hoc* dla populacji mITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy

3.11.3.2. Procentowa poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok

W badaniu *Kimball 2012*, średnia procentowa poprawa (tj. zmniejszenie) w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym po 16 tygodniach terapii była w populacji ogólnej większa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie w przypadku oceny liczby guzków zapalnych i sączących się przetok (analiza metodą LOCF). W podgrupie chorych z AN ≥ 3 i liczbą sączących się przetok ≤ 20 , średnia poprawa liczby ropni i guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym po 12 i po 16 tygodniach terapii wynosiła około 60% w grupie stosującej ADA+BSC oraz odpowiednio około 12% i 20% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji była istotna statystycznie, na korzyść badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 12.

Procentowa poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI) [^]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym								
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Ogółem	43,4 (84,98) ^{^^}	51	13,2 (92,12) ^{^^}	51	30,20 (-4,20; 64,60)	NIE
			50,7 (81,41) ^{^^}	51	13,7 (82,13) ^{^^}	51	37,00 (5,26; 68,74)	TAK
Procentowa poprawa w zakresie liczby ropni w porównaniu z wynikiem początkowym								
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Ogółem	58,2 (118,55) ^{^^}	51	26,9 (102,12) ^{^^}	51	31,30 (-11,64; 74,24)	NIE
			51,8 (116,41) ^{^^}	51	25,0 (99,27) ^{^^}	51	26,80 (-15,19; 68,79)	NIE
Procentowa poprawa w zakresie liczby sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym								
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Ogółem	31,1 (187,82) ^{^^}	51	-25,1 (217,10) ^{^^}	51	56,20 ^{***} (-22,59; 134,99)	NIE
			44,4 (94,98) ^{^^}	51	-7,5 (92,84) ^{^^}	51	51,90 ^{***} (15,45; 88,35)	TAK
Procentowa poprawa w zakresie liczby ropni i guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym								
<i>Kimball 2012</i>	12 tyg.	AN ≥ 3 , liczba	60,3 (58,95) ^{**}	44	12,2 (58,52) ^{**}	43	48,10 (23,42; 72,78)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI) [^]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
(Kimball 2016a)	16 tyg.	sączących się przetok ≤20	59,7 (51,15)**	44	19,8 (50,61)**	43	39,90 (18,52; 61,28)	TAK

*wyniki analizowane metodą LOCF

**SD obliczone na podstawie wartości SE odczytanych z wykresów

***odnotowano różnice w obliczeniach analityków oraz autorów badania w odniesieniu do MD. Może to być spowodowane odmiennym zaokrągleniem wyników

[^]przedziały ufności liczone były przez analityków oraz nie zawsze są zbieżne z przedziałami ufności obliczonymi przez autorów badania, co może wynikać z innej metody obliczeń. O ile nie wskazano inaczej, obliczenia analityków oraz autorów badania są spójne co do oceny istotności statystycznej

[^]SD obliczono na podstawie wartości SE podanej przez autorów

3.11.3.3. Zmiana liczby guzków zapalnych, ropni oraz przetok

W badaniu *PIONEER I* oraz w badaniu *PIONEER II* po 12 tygodniach terapii średnia zmiana (w tym procentowa) liczby guzków zapalnych, ropni oraz przetok w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupach stosujących ADA+BSC niż w przypadku chorych otrzymujących PLC+BSC. W większości analizowanych przypadków w badaniu *PIONEER II* wykazano, iż różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (wyjątek stanowiła zmiana liczby przetok). Dla średniej zmiany liczby ropni i zmiany liczby przetok (w tym sączących się przetok) w badaniu *PIONEER I* (w tym procentowej), różnica między grupami nie była znamienna statystycznie, istotnym jest jednak odnotowanie faktu, że w każdym przypadku wykazano numeryczną przewagę ADA). W przypadku wyników, dla których możliwe było wykonanie metaanalizy wykazano, iż średnie obniżenie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok było większe w grupie badanej niż kontrolnej a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13.

Zmiana liczby guzków zapalnych, ropni oraz przetok w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa zmiana liczby ropni w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-34,9 (b/d)	108	-25,4 (b/d)	106	-9,4 (-34,5; 15,7)*	NIE*
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-56,5 (b/d)	104	-25,4 (b/d)	105	-31,1 (-54,3; -7,9)*	TAK p<0,01*
Zmiana liczby ropni w porównaniu z wynikiem początkowym							

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-1,2 (2,23)^	153	-0,8 (2,21)^	151	-0,40 (-0,90; 0,10)	NIE
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-1,3 (2,81)^	163	-0,4 (2,80)^	162	-0,90 (-1,51; -0,29)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	316	n/d	313	-0,60 (-0,99; -0,21)	TAK
Procentowa zmiana liczby guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-28,2 (b/d)	152	-12,1 (b/d)	150	-16,1 (-30,6; -1,6)*	TAK p<0,01*
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-50,8 (b/d)	162	-13,2 (b/d)	160	-37,6 (-51,6; -23,6)*	TAK p<0,001*
Zmiana liczby guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-4,2 (7,30)^	153	-1,9 (7,25)^	151	-2,30 (-3,94; -0,66)	TAK
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-4,9 (4,85)^	163	-2,0 (4,71)^	162	-2,90 (-3,94; -1,86)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	316	n/d	313	-2,73 (-3,60; -1,85)	TAK
Procentowa zmiana liczby sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-31,3 (b/d)	116	-6,1 (b/d)	111	-25,3 (-54,0; 3,5)*	NIE*
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-38,6 (b/d)	105	16,6 (b/d)	104	-55,3 (-78,9; -31,6)*	TAK p<0,001*
Zmiana liczby sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-0,8 (5,07)^	153	-0,3 (5,04)^	151	-0,50 (-1,64; 0,64)	NIE
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-0,7 (4,47)^	163	0,5 (4,45)^	162	-1,20 (-2,17; -0,23)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	316	n/d	313	-0,91 (-1,64; -0,17)	TAK
Procentowa zmiana liczby ropni i guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym**							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-34,1 (b/d)	153	-15,3 (b/d)	151	-18,9 (-31,3; -6,5)*	TAK p<0,01*
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-51,1 (b/d)	163	-19,7 (b/d)	162	-31,4 (-44,1; -18,7)*	TAK p<0,001*
Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym**							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-5,5 (8,29)^	153	-2,7 (8,23)^	151	-2,80 (-4,66; -0,94)	TAK
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-6,3 (7,92)^	163	-2,4 (7,89)^	162	-3,90 (-5,62; -2,18)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	316	n/d	313	-3,39 (-4,65; -2,13)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana liczby przetok w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-1,0 (6,31) [^]	153	-0,8 (6,27) [^]	151	-0,20 (-1,61; 1,21)	NIE
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-1,2 (6,00) [^]	163	-0,2 (5,98) [^]	162	-1,00 (-2,30; 0,30)	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	316	n/d	313	-0,63 (-1,59; 0,33)	NIE

*na podstawie danych przedstawionych w publikacji

**wyniki analizowane metodą LOCF

[^]SD obliczono na podstawie wartości SE przedstawionych w publikacji

3.11.3.4. Zmiana wyniku oceny nasilenia zmian chorobowych

Po 12 tygodniach terapii w badaniu *PIONEER I* oraz w badaniu *PIONEER II*, średnia zmiana wyniku oceny nasilenia zmian według chorego, średnia zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rumienia oraz średnia zmiana średniego wyniku oceny nasilenia tkliwości zmian względem wartości początkowych była większa w przypadku chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla badań *PIONEER I* i *PIONEER II* jak i w przypadku metaanalizy wyników tych badań.

Średnia zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rozmiaru zmian względem wartości początkowych po 12 tygodniach terapii w badaniu *PIONEER II* również była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie. W badaniu *PIONEER I* średnia zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rozmiaru zmian względem wartości początkowych była zbliżona w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano także w przypadku metaanalizy wyników badań *PIONEER I* i *PIONEER II* dla tego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 14.
Zmiana wyniku oceny nasilenia zmian chorobowych

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana wyniku oceny nasilenia zmian według chorego względem wartości początkowych*							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-7,8 (7,13)	151	-6,0 (7,10)	150	-1,80 (-3,41; -0,19)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-8,9 (7,28)	163	-5,9 (7,16)	158	-3,00 (-4,58; -1,42)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	314	n/d	308	-2,41 (-3,54; -1,28)	TAK
Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rumienia względem wartości początkowych*							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-3,4 (3,19)	151	-2,6 (3,18)	150	-0,80 (-1,52; -0,08)	TAK
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-4,0 (3,32)	163	-2,7 (3,27)	158	-1,30 (-2,02; -0,58)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	314	n/d	308	-1,05 (-1,56; -0,54)	TAK
Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia tkliwości zmian względem wartości początkowych*							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-3,4 (3,07)	151	-2,6 (3,06)	150	-0,80 (-1,49; -0,11)	TAK
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-3,7 (3,19)	163	-2,5 (3,14)	158	-1,20 (-1,89; -0,51)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	314	n/d	308	-1,00 (-1,49; -0,51)	TAK
Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rozmiaru zmian względem wartości początkowych*							
<i>PIONEER I</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-0,8 (1,72)	151	-0,8 (1,71)	150	0,00 (-0,39; 0,39)	NIE
<i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	-1,2 (2,04)	163	-0,7 (2,01)	158	-0,50 (-0,94; -0,06)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	n/d	314	n/d	308	-0,24 (-0,73; 0,25)	NIE

* wyniki analizowane metodą LOCF

**SD obliczono na podstawie wartości SE

3.11.3.5. Częstość występowania zmiany wyniku oceny rumienia

Wynik oceny rumienia wynoszący 0. lub 1. we wszystkich zajętych miejscach u chorych, u których wynik oceny rumienia wynosił co najmniej 2. w co najmniej 1 regionie ciała, po 12 tygodniach terapii występował w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* częściej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnicę istotną statystycznie na korzyść badanej interwencji wykazano jedynie w przypadku badania *PIONEER II* (w przypadku badania *PIONEER I* oraz metaanalizy wyników obu badań, nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Częstość występowania zmiany wyniku oceny rumienia

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik oceny rumienia wynoszący 0. lub 1. we wszystkich zajętych miejscach u chorych, u których wynik oceny rumienia wynosił ≥ 2 . w ≥ 1 regionie ciała									
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	29 (20,9)	139	25 (18,7)	134	1,15 (0,63; 2,09)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	33 (21,6)	153	18 (11,8)	152	2,05 (1,10; 3,82)	0,10 (0,01; 0,18)	10 (6; 100)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	62 (21,2)	292	43 (15,0)	286	1,52 (0,99; 2,33)	0,06 (-0,00; 0,12)	n/d	NIE

3.11.4. Zaostrzenie objawów choroby

Zaostrzenie objawów choroby definiowano w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* jako wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 25% i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 2. względem wartości na początku badania.

3.11.4.1. Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby

W czasie 12 tygodni terapii co najmniej 1 zaostrzenie objawów choroby odnotowano w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej (odpowiednio 13,7% i 11,0% chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*) niż w przypadku chorych stosujących PLC+BSC (odpowiednio 35,7% i 35,0% chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*). Różnica między grupami zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla badań *PIONEER I* i *PIONEER II*, jak i w przypadku metaanalizy wyników tych badań, była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT (tj. wynosząca 5), świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
≥1 zaostrzenie objawów choroby									
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	21 (13,7)	153	55 (35,7)	154	0,29 (0,16; 0,50)	-0,22 (-0,31; -0,13)	5 (4; 8)	TAK
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	18 (11,0)	163	57 (35,0)	163	0,23 (0,13; 0,41)	-0,24 (-0,33; -0,15)	5 (4; 7)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	39 (12,3)	316	112 (35,3)	317	0,26 (0,17; 0,39)	-0,23 (-0,29; -0,17)	5 (4; 6)	TAK

3.11.4.2. Czas trwania zaostrzenia choroby

Średni czas trwania zaostrzenia choroby w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* był zdecydowanie krótszy w grupie badanej niż kontrolnej (wynosił odpowiednio około 19 i 32 dni). Na podstawie danych wskazanych przez autorów publikacji można stwierdzić, iż w obu analizowanych badaniach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 17.
Czas trwania zaostrzenia choroby

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania zaostrzenia choroby [dni]							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	19,1 (b/d)	21	32,0 (b/d)	55	-12,9 (-23,5; -2,3)	TAK p<0,05
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	18,6 (b/d)	18	31,9 (b/d)	57	-15,1 (-28,8; -1,4)	TAK p<0,05

*na podstawie danych wskazanych przez autorów publikacji

3.11.5. Wynik w skali Hurley

W badaniu *PIONEER II* częstość występowania poprawy wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajęтым regionie ciała po 12 tygodniach terapii była większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Pogorszenie wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajęтым regionie ciała u chorych, u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił < 3 w co najmniej 1 zajęтым regionie ciała w chwili rozpoczęcia badania występowało natomiast w badaniu *PIONEER II* rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej. W obu przypadkach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT (wynosząca ≤ 8), świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W przypadku badania *PIONEER I* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania po 12 tygodniach terapii poprawy wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajęтым regionie ciała oraz pogorszenia wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajęтым regionie ciała u chorych, u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił < 3 w co najmniej 1 zajęтым regionie ciała w chwili rozpoczęcia badania.

Wyniki metaanalizy obu badań wskazują na większą częstość występowania poprawy wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajęтым regionie ciała oraz mniejszą częstość pogorszenia wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajęтым regionie ciała u chorych, u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił < 3 w co najmniej 1 zajęтым regionie ciała w chwili rozpoczęcia badania w grupie stosującej ADA+BSC niż w przypadku grupy kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie jedynie dla częstości występowania pogorszenia wyniku.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Częstość występowania zmiany wyniku nasilenia choroby w skali Hurley

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali Hurley w ≥1 zajęтым regionie ciała									
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	84 (54,9)	153	87 (56,5)	154	0,94 (0,60; 1,47)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	99 (60,7)	163	72 (44,2)	163	1,96 (1,26; 3,04)	0,17 (0,06; 0,27)	6 (4; 17)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	183 (57,9)	316	159 (50,2)	317	1,36 (0,66; 2,79)	0,08 (-0,10; 0,25)	n/d	NIE
Pogorszenie wyniku w skali Hurley w ≥1 zajęтым regionie ciała u chorych, u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił <3 w ≥1 zajęтым regionie ciała w chwili rozpoczęcia badania									
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	48 (31,4)	153	58 (37,7)	154	0,76 (0,47; 1,21)	-0,06 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	55 (33,7)	163	78 (47,9)	163	0,55 (0,35; 0,87)	-0,14 (-0,25; -0,04)	8 (4; 25)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	103 (32,6)	316	136 (42,9)	317	0,64 (0,46; 0,89)	-0,10 (-0,18; -0,03)	10 (6; 34)	TAK

3.11.6. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa

Zmodyfikowana skala Sartoriusa jest narzędziem oceny aktywności choroby na podstawie oceny liczby zajętych obszarów anatomicznych, liczby oraz rodzaju zmian, rozległości zmian chorobowych oraz stopnia nasilenia w skali Hurley. Zmniejszenie wyniku na zmodyfikowanej skali Sartoriusa oznacza poprawę (zmniejszenie) aktywności choroby.

Średnia zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W badaniu *PIONEER II* różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść badanej interwencji). Metaanaliza wyników obu badań wskazuje na istotnie statystycznie większą średnią zmianę wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym w grupie stosującej ADA+BSC w porównaniu do grupy otrzymującej PLC+BSC.

W przypadku badania *Kimball 2012* również wykazano, iż średnia zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej (-40,2 pkt.) niż w grupie kontrolnej (17,2 pkt.). Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, iż zarówno w przypadku oceny dla populacji ogólnej jak i populacji mITT, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym								
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)*	12 tyg.	Ogółem	-24,4 (b/d)	153	-15,7 (b/d)	151	-8,7 (-19,7; 2,4) ^{##}	NIE p=0,124 ^{##}
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)*			-28,9 (b/d)	163	-9,5 (b/d)	162	-19,4 (-28,6; -10,1) ^{##}	TAK p<0,001 ^{##}
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)*			-27,1 (b/d)	313	-12,5 (b/d)	313	-14,6 (b/d)	TAK p<0,001 ^{##}
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.		-40,2 (69,99) [#]	51	17,2 (69,99) [#]	51	-57,40 ^{***} (-84,57; -30,23)	TAK
<i>Kimball 2012*</i>			-30,0 (52,7) ^{**}	51	-7,5 (47,3) ^{**}	51	-18,0 (-33,0; -2,0) ^{##}	TAK p=0,014 ^{##}
<i>Kimball 2012</i> (EMA 2015)	16 tyg.	mITT ^{^*}	-38,2 (b/d)	36	-20,4 (b/d)	37	-17,8 (b/d)	TAK p=0,036 ^{##}
<i>Kimball 2012</i> (Kimball 2016a)	16 tyg.	AN ≥3, liczba sączących się przetok ≤20	-32,0 (-49,5; -8,0) ^{^^}	44	-9,0 (-33,0; 10,0) ^{^^}	43	-23,0 (b/d) ^{^^^}	b/d

*wyniki analizowane metodą LOCF

**dane podane jako mediany (SD)

***odnotowano różnice w obliczeniach analityków oraz autorów badania w odniesieniu do MD, przedział ufności liczony był przez analityków, nie jest zbieżny z przedziałem ufności obliczonym przez autorów badania, co może wynikać z innej metody obliczeń – w badaniu podano, że różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,097)

[^]analiza *post-hoc* dla populacji mITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥3, liczba sączących się przetok wynosiła ≤20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy

^{^^}mediana (przedział ćwiartkowy)

^{^^^}różnica median

[#]SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji

^{##}dane podane przez autorów publikacji

3.11.7. Nasilenie bólu

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* do oceny nasilenia bólu wykorzystano 11 punktową skalę numeryczną NRS o zakresie od 0 do 10, gdzie 0. oznacza brak bólu, a 10. najgorszy możliwy ból skóry jaki można sobie wyobrazić. Redukcja wyniku o $\geq 30\%$ lub o 1 punkt w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali numerycznej oceny bólu przez chorego, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 definiowana jest jako najmniejsza zmiana istotna klinicznie.

W badaniu *Kimball 2012* nasilenie bólu oceniano przy pomocy kwestionariusza ze skalą analogową (VAS) na której 0 mm oznaczało brak bólu a 100 mm definiowano jako najsilniejszy ból. Zmianę istotną klinicznie definiowano jako co najmniej 30% zmniejszenie nasilenia bólu oraz obniżenie wyniku na skali analogowej o 10 mm.

3.11.7.1. Częstość występowania zmiany oceny nasilenia bólu skóry w skali NRS i VAS

Po 12 tygodniach terapii, redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o co najmniej 30% lub o co najmniej 1 jednostkę, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 występowała w badaniach *PIONEER I* i *II* częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami (na korzyść grupy stosującej ADA+BSC) wykazano w przypadku badania *PIONEER II* oraz zintegrowanej analizy dla obu badań przedstawionej w publikacji *EMA 2015*. Niska wartość parametru NNT (4-8) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. W przypadku badania *PIONEER I* i metaanalizy wyników obu badań, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Średnia redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 występowała w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* częściej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie jedynie w przypadku badania *PIONEER II*. W przypadku badania *PIONEER I* i metaanalizy wyników obu badań, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W ogólnej populacji ITT w badaniu *Kimball 2012*, istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS u chorych z wynikiem początkowym wynoszącym ≥ 10 mm, odnotowano w czasie 12 i 16 tygodni leczenia częściej w grupie badanej niż w grupie stosującej PLC+BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT (wynosząca odpowiednio 4 i 5), świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Również w przypadku analizy dla chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm na skali VAS (kobiety), chorych z wynikiem początkowym nasilenia bólu ≥ 10 mm i wynikiem w skali PHQ-9 ≥ 10 oraz chorych z wynikiem początkowym nasilenia bólu ≥ 10 mm i wynikiem w skali PHQ-9 < 10 wykazano, iż istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS występowało częściej wśród chorych otrzymujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Co więcej, w przypadku chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm na skali VAS (kobiety) i chorych z wynikiem początkowym nasilenia bólu ≥ 10 mm i wynikiem w skali PHQ-9 ≥ 10 (ocena dla 12 tyg.), różnica między grupami była istotna statystycznie.

Co najmniej 20% poprawa wyniku nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych występowała w badaniu *Kimball 2012* po 12 i po 16 tygodniach terapii częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT (4) świadczy o dużej sile interwencji badanej.

Co najmniej 50% poprawa wyniku nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych także występowała w badaniu *Kimball 2012* po 12 i po 16 tygodniach terapii częściej w grupie badanej niż kontrolnej, ale znamiennej statystycznie różnicę między grupami wykazano jedynie w przypadku oceny po 12 tygodniach terapii.

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015*, odsetek chorych uczestniczących w badaniu *Kimball 2012* z początkowym wynikiem VAS ≥ 30 mm, u których wykazano po 12 tygodniach leczenia redukcję wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry o $\geq 30\%$ i ≥ 10 mm na skali VAS był zdecydowanie większy w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 60,7 i 21,9% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

Tabela 20.
Częstość występowania zmiany oceny nasilenia bólu skóry w skali NRS i VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
OCENA W SKALI NRS										
Redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$ lub o ≥ 1 jednostkę, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Chorzy z początkowym wynikiem NRS ≥ 3	34 (27,9)	122	27 (24,8)	109	1,17 (0,65; 2,11)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		48 (45,7)	105	23 (20,7)	111	3,22 (1,77; 5,86)	0,25 (0,13; 0,37)	4 (3; 8)	TAK
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.		82 (36,1)	227	50 (22,7)	220	1,92 (1,27; 2,91)	0,13 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		82 (36,1)	227	50 (22,7)	220	1,94 (0,72; 5,22)	0,14 (-0,08; 0,35)	n/d	NIE
Średnia redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Chorzy z początkowym wynikiem NRS ≥ 3	28 (27,2)	103	21 (23,9)	88	1,19 (0,62; 2,29)	0,03 (-0,09; 0,16)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.		47 (55,3)	85	24 (25,8)	93	3,56 (1,89; 6,69)	0,29 (0,16; 0,43)	4 (3; 7)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.		75 (39,9)	188	45 (24,9)	181	2,07 (0,71; 6,03)	0,16 (-0,09; 0,42)	n/d	NIE
OCENA W SKALI VAS										
Istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS u chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm [^]										
<i>Kimball 2012</i>	12 tyg.		29 (60,4)*	48	14 (29,2)*	48	3,71 (1,58; 8,67)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	16 tyg.	Chorzy z wynikiem początkowym ≥ 10 mm (ITT)	23 (47,9)	48	13 (27,1)	48	2,48 (1,06; 5,81)	0,21 (0,02; 0,40)	5 (3; 50)	TAK
<i>Kimball 2012 (Gottlieb 2016)^</i>	12 tyg.	Chorzy z wynikiem początkowym ≥ 10 mm (kobiety)	19 (55,9)	34	9 (27,3)	33	3,38 (1,22; 9,39)	0,29 (0,06; 0,51)	4 (2; 17)	TAK
	16 tyg.		17 (50,0)	34	7 (21,2)	33	3,71 (1,27; 10,85)	0,29 (0,07; 0,51)	4 (2; 15)	TAK
<i>Kimball 2012 (Scheinfeld 2016)</i>	12 tyg.	Chorzy z wynikiem początkowym ≥ 10 mm i PHQ-9 ≥ 10	15 (62,5)	24	4 (19,0)	21	7,08 (1,80; 27,80)	0,43 (0,18; 0,69)	3 (2; 6)	TAK
	16 tyg.		11 (45,8)	24	5 (23,8)	21	2,71 (0,75; 9,79)	0,22 (-0,05; 0,49)	n/d	NIE
	12 tyg.	Chorzy z wynikiem początkowym ≥ 10 mm i PHQ-9 < 10	14 (58,3)	24	10 (37,0)	27	2,38 (0,77; 7,34)	0,21 (-0,06; 0,48)	n/d	NIE
	16 tyg.		12 (50,0)	24	8 (29,6)	27	2,38 (0,75; 7,50)	0,20 (-0,06; 0,47)	n/d	NIE
$\geq 20\%$ poprawa wyniku nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych										
<i>Kimball 2012 (Scheinfeld 2016)</i>	12 tyg.	Ogółem	32 (66,7)	48	16 (33,3)	48	4,00 (1,71; 9,35)	0,33 (0,14; 0,52)	4 (2; 8)	TAK
	16 tyg.		27 (56,3)	48	15 (31,3)	48	2,83 (1,23; 6,52)	0,25 (0,06; 0,44)	4 (3; 17)	TAK
$\geq 50\%$ poprawa wyniku nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych										
<i>Kimball 2012 (Scheinfeld 2016)</i>	12 tyg.	Ogółem	25 (52,1)	48	9 (18,8)	48	4,71 (1,88; 11,82)	0,33 (0,15; 0,51)	4 (2; 7)	TAK
	16 tyg.		14 (29,2)	48	8 (16,7)	48	2,06 (0,77; 5,49)	0,13 (-0,04; 0,29)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry o $\geq 30\%$ i ≥ 10 mm na skali VAS u chorych z początkowym wynikiem VAS ≥ 30 mm										
Kimball 2012 (EMA 2015)	12 tyg.	Chorzy z wynikiem początkowym ≥ 30 mm (mITT) ^{***}	b/d (60,7)	b/d	b/d (21,9)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,003 ^{^^}

*dane odczytane z wykresu

**analiza dla populacji mITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy

[^]analiza *post-hoc*

^{^^}według danych w publikacji EMA 2015

3.11.7.2. Zmiana nasilenia bólu skóry związanego z HS w skali NRS

Zarówno w badaniu *PIONEER I* jak i w badaniu *PIONEER II* zmiana nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 i zmiana średniego nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym średnim wynikiem NRS ≥ 3 (w tym procentowa) po 12 tygodniach leczenia była większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść badanej interwencji) we wszystkich rozpatrywanych w tabeli poniżej przypadkach, z wyjątkiem zmiany średniego nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym średnim wynikiem NRS ≥ 3 w badaniu *PIONEER I*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Zmiana nasilenia bólu skóry związanego z HS w skali NRS

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa zmiana nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 *							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-19,6 (b/d)	115	-6,5 (b/d)	104	-13,1 (-23,7; -2,5)	TAK p<0,05
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-38,5 (b/d)	105	-9,2 (b/d)	109	-29,4 (-40,0; -18,7)	TAK p<0,001
Procentowa zmiana średniego nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym średnim wynikiem NRS ≥ 3 *							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-21,7 (b/d)	96	-8,2 (b/d)	83	-13,5 (-25,3; -1,8)	TAK p<0,05
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-38,5 (b/d)	85	-13,5 (b/d)	92	-25,0 (-37,1; -13,0)	TAK p<0,001
Zmiana nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 *							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-1,3 (b/d)	115	-0,7 (b/d)	104	-0,6 (-1,1; 0,0)	TAK p<0,05
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-2,3 (b/d)	105	-0,7 (b/d)	109	-1,6 (-2,2; -1,0)	TAK p<0,001
Zmiana średniego nasilenia bólu skóry związanego z HS u chorych z początkowym średnim wynikiem NRS ≥ 3 *							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-1,2 (b/d)	96	-0,7 (b/d)	83	-0,5 (-1,1; 0,1)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-2,1 (b/d)	85	-0,8 (b/d)	92	-1,3 (-1,9; -0,7)	TAK p<0,001

* wyniki analizowane metodą LOCF

**na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.7.3. Zmiana nasilenia bólu skóry w skali VAS

W badaniu *Kimball 2012* procentowa średnia zmiana nasilenia bólu skóry w skali VAS w porównaniu z wynikiem początkowym u chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm zarówno po 12 jak i po 16 tygodniach leczenia była większa w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku oceny po 12 tygodniach leczenia, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 22.

Procentowa zmiana nasilenia bólu skóry w skali VAS w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS**
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Procentowa zmiana nasilenia bólu skóry w skali VAS w porównaniu z wynikiem początkowym u chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm*							
<i>Kimball 2012</i> (<i>Scheinfeld 2016</i>)	12 tyg.	-37,34 (b/d)	47	3,00 (b/d)	47	-40,34 (b/d)	TAK p<0,001
	16 tyg.	-20,60 (b/d)	47	-0,56 (b/d)	47	-20,04 (b/d)	NIE

*analiza *post-hoc*

**na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.7.4. Zmiana nasilenia bólu skóry w ocenie chorego (PGA)

W badaniu *Kimball 2012*, w ocenie chorego nasilenie bólu skóry obniżyło się (co oznacza poprawę) w obu grupach po 16 tygodniach terapii, przy czym zmiana w grupie ADA+BSC była zdecydowanie większa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio około 13 vs około 4 pkt.). Na podstawie dostępnych danych nie było jednak możliwe wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 23.

Zmiana nasilenia bólu skóry w ocenie chorego w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana nasilenia bólu skóry w ocenie chorego w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>Kimball 2012</i> (<i>EMA 2015</i>)	16 tyg.	-12,68 (b/d)	51	-3,75 (b/d)	51	-8,93 (b/d)	b/d

3.11.8. Jakość życia

Skala DLQI to zwalidowany kwestionariusz oceny, używany do określania jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi. Upośledzenie jakości życia ocenia się w zakresie od 0 (brak upośledzenia) do 30 punktów. Według danych przedstawionych w publikacji *Kimball 2012* zmiana wyniku w zakresie od 2,3 do 5,7 oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku. W publikacji *Kimball 2016b* wskazano, iż najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku (obniżenie) wynosi 5 punktów u chorych z DLQI ≥ 5 .

3.11.8.1. Zmiana wyniku w skali DLQI

W badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* wykazano, iż średnia poprawa wyniku w skali DLQI po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Co więcej różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla każdego z badań jak i w przypadku analizy zintegrowanej wyników obu badań. Należy także zauważyć, iż w obu badaniach w grupie stosującej ADA+BSC zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła powyżej 5 pkt., czyli powyżej wartości wskazanej jako najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku.

W badaniu *Kimball 2012* średnia poprawa wyniku w skali DLQI po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym także była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Co więcej, zmiana wyniku w grupie badanej przekroczyła najmniejszą istotną klinicznie różnicę wynoszącą od 2,3 do 5,7 pkt.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (<i>Kimball 2016b</i>)*	12 tyg.	-5,4 (b/d)	150	-2,9 (b/d)	151	-2,5 (-3,8; -1,1)***	TAK p<0,001***
<i>PIONEER II</i> (<i>Kimball 2016b</i>)*	12 tyg.	-5,1 (b/d)	162	-2,3 (b/d)	159	-2,8 (-4,1; -1,5)***	TAK p<0,001***

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)*	12 tyg.	-5,2 (6,89) [^]	312	-2,6 (6,87) [^]	310	-2,60 (-3,68; -1,52)	TAK
<i>Kimball 2012</i> [^]	16 tyg.	-6,3 (6,43) [^]	51	-2,3 (6,43) [^]	51	-4,00 (-6,50; -1,50) ^{^^}	TAK
		-6,0 (6,43) ^{^^}	51	-1,9 (6,43) ^{^^}	51	-4,10 ^{**} (-6,60; -1,60) ^{^^}	TAK

*wyniki analizowane metodą LOCF

**odnotowano różnice w obliczeniach analityków oraz autorów badania w odniesieniu do MD (-4,2 według autorów badania)

***na podstawie danych wskazanych w publikacji

[^]SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji

^{^^}przedziały ufności liczone były przez analityków oraz nie zawsze są zbieżne z przedziałami ufności obliczonymi przez autorów badania, co może wynikać z innej metody obliczeń. O ile nie wskazano inaczej, obliczenia analityków oraz autorów badania są spójne co do oceny istotności statystycznej

3.11.8.2. Częstość występowania zmiany wyniku w skali DLQI

Po 12 tygodniach terapii częstość występowania wyniku wynoszącego 0. w skali DLQI oraz częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI, była w badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Co więcej dla częstości występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI wykazano, iż różnica między grupami zarówno dla poszczególnych badań jak i metaanalizy wyników była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC. W przypadku oceny częstości występowania wyniku wynoszącego 0. w skali DLQI, istotność statystyczną dla różnic między grupami wykazano w przypadku metaanalizy wyników badania *PIONEER I* oraz badania *PIONEER II*.

Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku w skali DLQI (obniżenie wyniku o 5 punktów) wśród chorych, u których wynik w skali DLQI wynosił ≥ 5 punktów w chwili rozpoczęcia badania w występowała w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych można wskazać, iż różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (zarówno w przypadku obu badań analizowanych indywidualnie jak i w przypadku zintegrowanych danych dla obu badań).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 25.

Częstość występowania zmiany wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. w skali DLQI										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	3 (2,0)	153	0 (0,0)	154	7,54 (0,78; 72,99)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)		6 (3,7)	163	2 (1,2)	163	3,08 (0,61; 15,47)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	9 (2,8)	316	2 (0,6)	317	3,91 (0,96; 15,90)	0,02 (0,002; 0,04)^	50 (25; 500)	TAK	
Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	10 (6,5)	153	2 (1,3)	154	5,31 (1,14; 24,67)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)		13 (8,0)	163	4 (2,5)	163	3,44 (1,10; 10,80)	0,06 (0,01; 0,10)	17 (10; 100)	TAK	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	23 (7,3)	316	6 (1,9)	317	4,07 (1,63; 10,15)	0,05 (0,02; 0,09)	20 (12; 50)	TAK	
Częstość występowania najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali DLQI (obniżenie wyniku o 5 punktów) wśród chorych, u których wynik w skali DLQI wynosił ≥5 punktów w chwili rozpoczęcia badania										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	b/d (50,7)	b/d	b/d (33,8)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,004*	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)		b/d (49)	b/d	b/d (34)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK* p=0,011	
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	12 tyg.	b/d (50)	b/d	b/d (34)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,001*	

*na podstawie danych wskazanych w publikacji

^zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu obliczenia parametru NNT konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0 (brak znajomości dalszych liczb po przecinku)

uniemożliwił wprowadzenie prawidłowej wartości). W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników (wartości n i N z metaanalizy) do programu Revman, uzyskano wynik 0,002

3.11.8.3. Ogólny stan zdrowia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS

W badaniu *PIONEER II* wykonano ocenę ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D. Skala ta składa się z kwestionariusza dotyczącego jakości życia związanej ze stanem zdrowia (tj. mobilności, samoopieki, codziennych czynności, bólu lub dyskomfortu oraz lęku lub depresji). Wszystkim tym stanom przypisywana jest jedna z 3 możliwych ocen (brak problemów, umiarkowane problemy, bardzo duże problemy). Elementem kwestionariusza jest także skala analogowa VAS, której wartości mieszczą się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).

Po 12 tygodniach terapii, zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D i zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym była w badaniu *PIONEER II* istotnie statystycznie większa wśród chorych stosujących terapię ADA+BSC niż w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 26.

Zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D w porównaniu z wynikiem początkowym*							
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	0,1 (b/d)	156	0,0 (b/d)	147	0,1 (0; 0,2)	TAK p<0,01
Zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym*							
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	9,2 (b/d)	145	0,5 (b/d)	139	8,7 (4,1; 13,3)	TAK p<0,001

*wyniki analizowane metodą LOCF

**na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.8.4. Zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36

W badaniu *PIONEER I* przeprowadzono ocenę średniej zmiany wyniku według kwestionariusza SF-36 po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym. Kwestionariusz SF-36 to krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia chorego. Wysoki wynik kwestionariusza wskazuje na dobry stan zdrowia chorego.

Dla wszystkich ocenianych domen wykazano, iż średnia zmiana wyniku w grupie badanej była większa niż w grupie kontrolnej. Co więcej wykazano, iż dla komponentu fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (także zmiana procentowa), dolegliwości bólowych, ogólnego poczucia zdrowia (także zmiana procentowa) i ograniczenia w pełnieniu ról z powodów emocjonalnych (wyłącznie zmiana procentowa), różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Poniżej wskazano szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	Podskala	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wynikiem początkowym*								
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Komponent fizyczny	4,2 (b/d)	142	1,5 (b/d)	142	2,7 (0,8; 4,5)	TAK p<0,01
		Komponent psychiczny	2,3 (b/d)	142	1,3 (b/d)	142	0,9 (-1,1; 3,0)	NIE
		Funkcjonowanie fizyczne	3,2 (b/d)	145	1,6 (b/d)	145	1,6 (-0,5; 3,7)	NIE
		Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	4,5 (b/d)	144	2,2 (b/d)	146	2,3 (0,1; 4,5)	TAK p<0,01
		Dolegliwości bólowe	4,9 (b/d)	144	2,4 (b/d)	145	2,5 (0,4; 4,6)	TAK p<0,01
		Ogólne poczucie zdrowia	3,0 (b/d)	145	-0,4 (b/d)	146	3,5 (1,8; 5,1)	TAK p<0,001
		Witalność	2,2 (b/d)	145	1,5 (b/d)	144	0,6 (-1,4; 2,7)	NIE
		Funkcjonowanie społeczne	3,6 (b/d)	145	2,1 (b/d)	146	1,5 (-0,8; 3,8)	NIE
		Ograniczenie w pełnieniu ról z powodów emocjonalnych	4,2 (b/d)	143	1,9 (b/d)	146	2,3 (-0,2; 4,9)	NIE
		Zdrowie psychiczne	1,3 (b/d)	145	1,2 (b/d)	144	0,2 (-1,9; 2,2)	NIE
Procentowa zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wynikiem początkowym*								
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Komponent fizyczny	12,8 (b/d)	142	7,4 (b/d)	142	5,4 (-0,7; 11,4)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podskala	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Komponent psychiczny	12,7 (b/d)	142	7,4 (b/d)	142	5,3 (-1,7; 12,3)	NIE
		Funkcjonowanie fizyczne	13,2 (b/d)	145	7,0 (b/d)	145	6,2 (-0,5; 12,9)	NIE
		Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	17,0 (b/d)	144	9,0 (b/d)	146	8,0 (0,8; 15,2)	TAK p<0,05
		Dolegliwości bólowe	17,0 (b/d)	144	11,2 (b/d)	145	5,8 (-1,3; 12,8)	NIE
		Ogólne poczucie zdrowia	11,4 (b/d)	145	-0,3 (b/d)	146	11,7 (6,7; 16,6)	TAK p<0,001
		Witalność	8,3 (b/d)	145	6,3 (b/d)	144	2,0 (-3,8; 7,9)	NIE
		Funkcjonowanie społeczne	17,9 (b/d)	145	13,7 (b/d)	146	4,2 (-4,9; 13,2)	NIE
		Ograniczenie w pełnieniu ról z powodów emocjonalnych	23,5 (b/d)	143	13,1 (b/d)	146	10,4 (0,9; 19,9)	TAK p<0,05
		Zdrowie psychiczne	8,5 (b/d)	145	5,1 (b/d)	144	3,4 (-2,8; 9,6)	NIE

*wyniki analizowane metodą LOCF

**na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.9. Produktywność w pracy

3.11.9.1. Ocena na podstawie skali TWPI

Ocena całkowitej utraty produktywności pracy (TWPI) jest częścią oceny upośledzenia produktywności i aktywności (WPAI-SHP). Upośledzenie produktywności ocenia się w zakresie od 0 (brak) do 100 punktów. Obniżenie wyniku w skali TWPI oznacza poprawę. Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku.

U chorych uczestniczących w badaniu *Kimball 2012* po 16 tygodniach terapii średnia zmiana wyniku w skali TWPI w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Co więcej zmiana wyniku w grupie stosującej ADA+BSC przekroczyła najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 28.

Zmiana wyniku w skali TWPI w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali TWPI w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>Kimball 2012</i> [^]	16 tyg.	-18,4 (29,28) [^]	51	1,1 (24,99) [^]	51	-19,50 (-30,06; -8,94)	TAK
		-17,4 (32,85) ^{^^}	51	2,9 (29,99) ^{^^}	51	-20,30 (-32,51; -8,09)	TAK

^{*}wyniki analizowane metodą LOCF

[^]SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji

3.11.9.2. Ocena na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP

WPAI-SHP to zwalidowany kwestionariusz służący do oceny jaki wpływ wywiera HS na pracę oraz aktywność chorego. Upośledzenie produktywności ocenia się w zakresie od 0 (brak) do 100 punktów. Ocenie podlegają 4 obszary: czas pracy stracony z powodu HS (absencja), upośledzenie w pracy z powodu HS (presenteizm), całkowite upośledzenie spowodowane HS oraz upośledzenie codziennych czynności z powodu HS (upośledzenie aktywności). Obniżenie wyniku w skali WPAI-SHP oznacza poprawę. Zmiana wyniku o wartość równą

połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku.

Po 12 tygodniach terapii, zarówno w badaniu *PIONEER I* jak i w badaniu *PIONEER II* zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SHP w domenach oceniających obecność w pracy, ogólne upośledzenie produktywności i upośledzenie aktywności, była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) wykazano jedynie w przypadku domeny oceniającej upośledzenie aktywności. W pozostałych analizowanych domenach nie wykazano między grupami różnic znamiennej statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 29.
Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SHP w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SHP w porównaniu z wynikiem początkowym*								
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Nieobecność na stanowisku (absenteizm)	-1,2 (b/d)	72	1,4 (b/d)	74	-2,6 (-7,5; 2,4)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			-2,3 (b/d)	70	-2,7 (b/d)	64	0,4 (-4,8; 5,6)	NIE
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)		Obecność (prezenteizm)	-12,5 (b/d)	84	-9,6 (b/d)	86	-2,9 (-10,0; 4,2)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			-12,5 (b/d)	81	-6,3 (b/d)	70	-6,2 (-13,2; 0,8)	NIE
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)		Ogólne upośledzenie produktywności	-13,4 (b/d)	72	-9,9 (b/d)	74	-3,4 (-11,3; 4,5)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			-13,4 (b/d)	70	-5,9 (b/d)	61	-7,5 (-15,7; 0,8)	NIE
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)		Upośledzenie aktywności	-14,0 (b/d)	138	-8,3 (b/d)	144	-5,7 (-11,4; -0,1)	TAK p<0,05
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			-14,5 (b/d)	146	-7,2 (b/d)	144	-7,3 (-13,0; -1,6)	TAK p<0,01

* wyniki analizowane metodą LOCF

**na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.10. Wynik według kwestionariusza PHQ-9

Kwestionariusz oceny zdrowia chorego numer 9 służy do samodzielnej oceny objawów depresji przez chorego w zakresie od 0 do 27 punktów, gdzie 0. oznacza brak objawów depresji, a wynik wynoszący co najmniej 10 punktów oznacza depresję o co najmniej

umiarkowanym stopniu nasilenia. W ramach kwestionariusza ocenia się m.in. chęć chorych do wykonywania czynności, senność, uczucia depresyjne, brak apetytu, poczucie niezadowolenia z siebie, brak koncentracji, myśli samobójcze. Obniżenie wyniku w skali PHQ-9 oznacza poprawę. Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku.

W badaniu *Kimball 2012* średnia zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym w ogólnej populacji chorych była po 16 tygodniach terapii większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Co więcej według autorów badania, zmiana wyników w grupie badanej przekroczyła najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku.

Procentowa zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w badaniu *Kimball 2012* po 16 tygodniach leczenia w porównaniu z wynikiem początkowym także była większa w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie chorych z niskim początkowym wynikiem na skali VAS oraz chorych z wysokim początkowym wynikiem na skali VAS. Co więcej w podgrupie chorych z wysokim początkowym wynikiem na skali VAS (czyli chorych u których występował ból o znacznym stopniu nasilenia) różnica między grupami dla procentowej zmiany wyniku według kwestionariusza PHQ-9 była istotna statystycznie.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w badaniu *Kimball 2012* dla oceny średniej procentowej zmiany wyniku według kwestionariusza PHQ-9 po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym u chorych z PHQ-9 ≥ 10 .

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 30.

Zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym								
<i>Kimball 2012</i> [^]	16 tyg.	Ogółem	-3,7 (5,71) [^]	51	-0,9 (5,71) [^]	51	-2,80 (-5,02; -0,58) ^{^^}	TAK
			-3,8 (6,43) ^{^^}	51	-1,2 (6,43) ^{^^}	51	-2,60 (-5,10; -0,10) ^{^^}	TAK
Procentowa zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym								
	16 tyg.	Ogółem	-25,50 (b/d)	43	-5,92 (b/d)	42	-19,58 (b/d)	NIE ^{^^^}

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kimball 2012 (Scheinfeld 2016)		Chorzy z niskim początkowym wynikiem na skali VAS**	-13,88 (b/d)	22	-13,84 (b/d)	17	-0,04 (b/d)	NIE ^{^^^}
		Chorzy z wysokim początkowym wynikiem na skali VAS ***	-34,03 (b/d)	21	2,26 (b/d)	25	-36,29 (b/d)	TAK p<0,01 ^{^^^}
Procentowa zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym u chorych z PHQ-9 ≥10								
Kimball 2012 (Scheinfeld 2016)	16 tyg.	Ogółem	-42,66 (b/d)	22	-16,87 (b/d)	19	-25,79 (b/d)	NIE ^{^^^}
		Chorzy z niskim początkowym wynikiem na skali VAS**	-43,22 (b/d)	11	-49,06 (b/d)	4	5,84 (b/d)	NIE ^{^^^}
		Chorzy z wysokim początkowym wynikiem na skali VAS***	-39,38 (b/d)	11	-7,11 (b/d)	15	-32,27 (b/d)	NIE ^{^^^}

*wyniki analizowane metodą LOCF

**wynik na skali VAS poniżej mediany

***wynik na skali VAS ≥ mediana

^SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji

^^przedziały ufności liczone były przez analityków oraz nie zawsze są zbieżne z przedziałami ufności obliczonymi przez autorów badania, co może wynikać z innej metody obliczeń. O ile nie wskazano inaczej, obliczenia analityków oraz autorów badania są spójne co do oceny istotności statystycznej

^^^na podstawie danych podanych w publikacji

3.11.11. Wynik w skali HAD

Skala HAD została zaprojektowana do oceny objawów lęku i depresji u osób zmagających się z chorobą. Kwestionariusz składa się z 14. pytań (2 podskale), w tym 7. odnoszących się do uogólnionego lęku oraz 7. odnoszących się do uogólnionej depresji. Na każde z pytań istnieje 4 możliwe odpowiedzi (w skali od 0 do 3). Niższy wynik w skali HAD wskazuje na mniejsze nasilenie lęku i depresji.

W badaniu *PIONEER I* po 12 tygodniach terapii, średnia zmiana wyniku w skali HAD dotyczącego niepokoju i wyniku dotyczącego depresji w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Zmiana wyniku w skali HAD w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku dotyczącego niepokoju w skali HAD w porównaniu z wynikiem początkowym*							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-1,4 (b/d)	117	-0,8 (b/d)	119	-0,6 (-1,4; 0,1)	NIE
Zmiana wyniku dotyczącego depresji w skali HAD w porównaniu z wynikiem początkowym*							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	-1,5 (b/d)	117	-1,0 (b/d)	119	-0,5 (-1,2; 0,3)	NIE

* wyniki analizowane metodą LOCF

**na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.12. Zadowolenie z leczenia według kwestionariusza TSQM

Zadowolenie z leczenia w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* oceniano według kwestionariusza TSQM. Wyniki tego zwalidowanego kwestionariusza mieszczą się w zakresie od 0 do 100 (wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia). Ocenie poddaje się: zadowolenie chorego w odniesieniu do efektywności stosowanego leku, obecność lub brak skutków ubocznych, wygodę stosowania oraz całkowitą satysfakcję z leczenia. Zmiana wyniku o wartość równą połowie wartości SD dla wyniku początkowego oznacza najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku.

W analizowanych badaniach zmiana wyniku według kwestionariusza TSQM w porównaniu do wartości początkowych dla domeny dotyczącej ogólnego zadowolenia z leczenia, skuteczności leczenia, zdarzeń niepożądanych odczuwalnych przez chorego (tylko badanie *PIONEER II*) i wygody stosowania (tylko badanie *PIONEER II*), była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W przypadku zmiany wyniku ogólnego zadowolenia z leczenia i skuteczności leczenia, wykazano, iż różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji (zarówno w przypadku oceny dla poszczególnych badań jak i analizy zintegrowanej wyników badania *PIONEER I* i *PIONEER II*).

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 32.

Zmiana wyniku według kwestionariusza TSQM w porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	Podskala	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza TSQM w porównaniu z wynikiem początkowym*								
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogólne zadowolenie z leczenia	17,0 (b/d)	120	8,4(b/d)	125	8,6 (2,2; 15,0)	TAK p<0,01
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			22,7 (b/d)	110	8,6 (b/d)	118	14,2 (8,3; 20,1)	TAK p<0,001
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			20,1 (27,45)***	230	8,8 (27,75)***	243	11,30 (6,32; 16,28)	TAK
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)		Skuteczność	19,8 (b/d)	119	8,5 (b/d)	126	11,3 (5,1; 17,6)	TAK p<0,001
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			26,0 (b/d)	112	12,0 (b/d)	120	13,9 (8,1; 19,8)	TAK p<0,001
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			23,6 (27,21)***	231	10,9 (27,45)***	246	12,70 (7,79; 17,61)	TAK
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)		Zdarzenia niepożądane odczuwalne przez chorego	6,7 (b/d)	119	8,1 (b/d)	122	-1,4 (-6,0; 3,1)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			9,4 (b/d)	113	5,0 (b/d)	118	4,4 (-0,4; 9,2)	NIE
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)		Wygoda stosowania	5,6 (b/d)	120	6,1 (b/d)	124	-0,5 (-4,6; 3,5)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			7,1 (b/d)	110	4,2 (b/d)	118	2,9 (-1,7; 7,5)	NIE

*wyniki analizowane metodą LOCF

**według danych wskazanych w publikacji

***SD obliczono na podstawie wartości SE wskazanej w publikacji

3.11.13. Stosowanie terapii ratunkowych

3.11.13.1. Częstość stosowania terapii ratunkowych

W badaniu *Kimball 2012* w ramach terapii ratunkowej u chorych stosowano steroidy podawane doogniskowo lub nacięcie i drenaż zmiany. W czasie 16 tygodni leczenia steroidy podawane doogniskowo oraz nacięcie i drenaż zmiany zastosowano u 7,8% chorych w grupie badanej oraz odpowiednio u 5,9% i 9,8% chorych w grupie kontrolnej. Dla częstości stosowania analizowanych terapii ratunkowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *PIONEER I* w ramach terapii ratunkowej chorzy mogli otrzymać doustną antybiotykoterapię ratunkową tj. minocyklinę lub doksycyklinę w dawce do 100 mg dwa razy

na dobę. Antybiotykoterapię ratunkową stosowano u chorych, u których w 4. lub 8. tygodniu leczenia liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła $\geq 150\%$ wartości w chwili rozpoczęcia badania. W czasie 12 tygodni leczenia, doustną antybiotykoterapię ratunkową zastosowano w badaniu u takiego samego odsetka chorych (1,3% chorych) w grupie badanej i kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 33.
Częstość stosowania terapii ratunkowych

Badanie	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Stosowanie steroidów doogniskowo								
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	4 (7,8)	51	3 (5,9)	51	1,36 (0,29; 6,42)	0,02 (-0,08; 0,12)	NIE
Nacięcie i drenaż zmiany								
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	4 (7,8)	51	5 (9,8)	51	0,78 (0,20; 3,10)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE
Rozpoczęcie doustnej antybiotykoterapii ratunkowej								
<i>PIONEER I (Kimball 2016b)</i>	12 tyg.	2 (1,3)	153	2 (1,3)	154	1,01 (0,14; 7,24)	0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE

3.11.13.2. Średnia liczba interwencji

W badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II*, w przypadku chorych u których wystąpiły bardzo bolesne zmiany, lekarze mogli zastosować dozwolone protokołem interwencje tj. iniekcję z użyciem zawiesiny acetonidu triamcynolonowego oraz nacięcie i drenaż zmiany. W czasie pierwszych 12 tygodni badania *PIONEER I* i *PIONEER II* chory mógł zastosować nie więcej niż 2 interwencje. Jeśli chory potrzebował więcej niż 2 interwencje to przerywał on udział w badaniu.

W czasie 12 tygodni terapii w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*, średnia liczba interwencji była mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 34.
Liczba obserwowanych interwencji

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba interwencji							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	1,2 (b/d)	13	1,5 (b/d)	13	-0,2 (-0,6; 0,1)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)		1,3 (b/d)	4	1,5 (b/d)	13	-0,3 (-1,0; 0,4)	NIE

*na podstawie danych wskazanych w publikacji

3.11.14. Stężenie CRP

Po 12 tygodniach terapii w badaniu *PIONEER I* i badaniu *PIONEER II* oraz po 16 tygodniach leczenia w badaniu *Kimball 2012*, średnie zmniejszenie stężenia CRP w porównaniu z wynikiem początkowym było większe w grupach stosujących terapię ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. W przypadku wszystkich 3 badań, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 35.
Zmiana stężenia CRP porównaniu z wynikiem początkowym

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia CRP [mg/l] w porównaniu z wynikiem początkowym							
<i>PIONEER I</i> (<i>Kimball 2016b</i>)*	12 tyg.	-4,9 (b/d)	144	1,7 (b/d)	142	-6,6 (-10,4; -2,8)**	TAK p<0,001**
<i>PIONEER II</i> (<i>Kimball 2016b</i>)*	12 tyg.	-4,2 (b/d)	159	0,5 (b/d)	149	-4,7 (-7,2; -2,1)**	TAK p<0,001**
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	-7,9 (b/d)	38	4,4 (b/d)	39	-12,3 (-21,4; -3,2)**	TAK

*wyniki analizowane metodą LOCF

**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

3.12. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

Bezpieczeństwo ADA względem BSC⁴⁷ zostało ocenione na podstawie:

- ⊕ randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy *PIONEER I* i *PIONEER II* (publikacja *Kimball 2016b* i publikacja *Giamarellos-Bourboulis 2017*, w której przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy danych do badań *PIONEER I* i *PIONEER II*) – ocena do 12 tyg. okresu obserwacji (I okres trwania badania *PIONEER I* i *PIONEER II*);
- ⊕ randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania II fazy *Kimball 2012* (wraz z publikacją *Gottlieb 2016*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla podgrupy kobiet) – ocena do 16 tyg. okresu obserwacji;

Ocenę bezpieczeństwa ADA w porównaniu z BSC przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie trwania leczenia.

⁴⁷ W badaniach opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla ADA+BSC vs PLC+BSC

Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Zgon

Zarówno w czasie 12 tygodni terapii w badaniu *PIONEER I* i badaniu *PIONEER II* jak i w czasie 16 tygodni leczenia w badaniu *Kimball 2012*, w grupie badanej i w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 36.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon								
<i>PIONEER I (Kimball 2016b)</i>	12 tyg.	0 (0,0)	153	0 (0,0)	152	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	12 tyg.	0 (0,0)	163	0 (0,0)	163	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	12 tyg.	0 (0,0)	316	0 (0,0)	315	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	0 (0,0)	51	0 (0,0)	51	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia

Zarówno w czasie 12 tygodni terapii w badaniu *PIONEER I* i badaniu *PIONEER II* jak i w czasie 16 tygodni leczenia w badaniu *Kimball 2012*, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie stosującej ADA+BSC oraz w grupie otrzymującej PLC+BSC (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami). W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, w badaniach analizowanych w niniejszym raporcie poszczególne zdarzenia występowały jedynie u pojedynczych chorych. Dla żadnego z raportowanych w badaniach *PIONEER I*, *PIONEER II* i *Kimball 2012* ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 37.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenie niepożądane											
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem	Ogółem	2 (1,3)	153	2 (1,3)	152	0,99 (0,14; 7,14)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)				3 (1,8)	163	6 (3,7)	163	0,49 (0,12; 2,00)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE	
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (Giamarellos-Bourboulis 2017)				6 (1,9)	316	11 (3,5)	315	0,53 (0,20; 1,46)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>				5 (1,6)	316	8 (2,5)	315	0,62 (0,20; 1,91)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.			Kobiety	4 (7,8)	51	2 (3,9)	51	2,09 (0,36; 11,93)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE
<i>Kimball 2012</i> (Gottlieb 2016)^		2 (5,6)			36	1 (2,8)	36	2,06 (0,18; 23,77)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zakażenie		Ogółem	1 (0,7)	153	0 (0,0)	152	7,34 (0,15; 369,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)					1 (0,6)	163	2 (1,2)	163	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (Giamarellos-Bourboulis 2017)			2 (0,6)		316	2 (0,6)	315	1,00 (0,14; 7,12)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE	
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>			2 (0,6)		316	2 (0,6)	315	1,00 (0,17; 5,80)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Zdarzenie niepożądane związane z zakażeniem		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zakażenie (nieokreślone)	Ogółem	1 (0,6)	163	0 (0,0)	163	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zakażenie wirusowe	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Rak piersi	Ogółem	0 (0,0)	153	1 (0,7)	152	0,13 (0,00; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i> (Gottlieb 2016) [^]	16 tyg.	Nowotwór strun głosowych (łagodny)	Kobiety	1 (2,8)	36	0 (0,0)	36	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Niedokrwistość	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i> (Gottlieb 2016) [^]	16 tyg.		Kobiety	1 (2,8)	36	0 (0,0)	36	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Próba samobójcza	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i> (Gottlieb 2016) [^]	16 tyg.		Kobiety	0 (0,0)	36	1 (2,8)	36	0,14 (0,00; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,05)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zawroty głowy	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Stan przedomdleniowy	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Ogółem	1 (0,7)	153	0 (0,0)	152	7,34 (0,15; 369,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zapalenie żołądka i jelit	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zwapnienie dysków międzykręgowych	Ogółem	0 (0,0)	153	1 (0,7)	152	0,13 (0,00; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Ogółem	1 (0,7)	153	0 (0,0)	152	7,34 (0,15; 369,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ostra niewydolność nerek	Ogółem	1 (0,6)	163	0 (0,0)	163	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Wysiłek	Ogółem	0 (0,0)	153	1 (0,7)	152	0,13 (0,00; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zmęczenie	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Niewłaściwie kontrolowana cukrzyca	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Podwyższony międzynarodowy współczynnik znormalizowany	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zapalenie ścięgna	Ogółem	0 (0,0)	153	1 (0,7)	152	0,13 (0,00; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zerwanie ścięgna	Ogółem	1 (0,6)	163	0 (0,0)	163	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Przypadkowe przedawkowanie	Ogółem	0 (0,0)	163	1 (0,6)	163	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Uwarunkowania społeczne										
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Wykorzystywanie seksualne	Ogółem	1 (0,6)	163	0 (0,0)	163	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

^analiza *post-hoc*

3.12.3. Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia

W badaniu *PIONEER I* oraz w badaniu *PIONEER II* zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia ogółem występowały u nieznacznie mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami w przypadku analizy prowadzonej indywidualnie dla poszczególnych badań oraz metaanalizy wyników obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Według zintegrowanych danych dla obu badań, przedstawionych w publikacji *Giamarellou-Bourboulis 2017*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie stosującej ADA+BSC niż w przypadku grupy kontrolnej. Różnica w zakresie istotności statystycznej różnic między grupami dla analizy zintegrowanej i metaanalizy może wynikać z innych wartości n i N podanych w publikacji *Giamarellou-Bourboulis 2017* i publikacji *Kimball 2016b* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (przyczyna rozbieżności między publikacjami nie jest znana).

W przypadku badania *Kimball 2012* zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie kobiet nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia ogółem										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Ogółem	77 (50,3)	153	89 (58,6)	152	0,72 (0,46; 1,13)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			93 (57,1)	163	103 (63,2)	163	0,77 (0,50; 1,21)	-0,06 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (Giamarellos-Bourboulis 2017)			175 (55,4)	316	203 (64,0)	317	0,70 (0,51; 0,96)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 100)	TAK
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>			170 (53,8)	316	192 (61,0)	315	0,75 (0,54; 1,02)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d	NIE
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Kobiety	36 (70,6)	51	30 (58,8)	51	1,68 (0,74; 3,82)	0,12 (-0,07; 0,30)	n/d	NIE
<i>Kimball 2012</i> (Gottlieb 2016) [^]			27 (75,0)	36	21 (58,3)	36	2,14 (0,79; 5,85)	0,17 (-0,05; 0,38)	n/d	NIE

[^]analiza *post-hoc*

3.12.3.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zarówno w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *PIONEER I* i badaniu *PIONEER II* jak i w czasie 16 tygodni obserwacji w badaniu *Kimball 2012*, nie odnotowano w analizowanych badaniach istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Wśród poszczególnych zdarzeń rozpatrywanych w badaniach włączonych do analizy, w ogólnej populacji chorych w grupie stosującej ADA+BSC najczęściej występowały: zakażenie (do 25% chorych) i zdarzenia związane z zakażeniami (33% chorych). Pozostałe zdarzenia odnotowano w grupie badanej jedynie u pojedynczych chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Zakażenie	Ogółem	38 (24,8)	153	43 (28,3)	152	0,84 (0,50; 1,39)	-0,03 (-0,13; 0,06)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)				41 (25,2)	163	53 (32,5)	163	0,70 (0,43; 1,13)	-0,07 (-0,17; 0,02)	NIE
<i>PIONEER I i</i> <i>PIONEER II</i> (Giamarellous- Bourboulis 2017)				79 (25,0)	316	96 (30,3)	317	0,77 (0,54; 1,09)	-0,05 (-0,12; 0,02)	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i</i> <i>PIONEER II</i>				79 (25,0)	316	96 (30,5)	315	0,76 (0,54; 1,08)	-0,05 (-0,12; 0,01)	NIE
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	16 tyg.	Zapalenie tkanki łącznej	Ogółem	2 (1,3)	153	2 (1,3)	154	1,01 (0,14; 7,24)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Kimball 2012</i>				0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
<i>PIONEER I i</i> <i>PIONEER II</i> (Giamarellous- Bourboulis 2017)	12 tyg.	Zakażenie oportunistyczne	Ogółem	0 (0,0)	316	0 (0,0)	317	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>PIONEER I i</i> <i>PIONEER II</i> (Giamarellous- Bourboulis 2017)	12 tyg.	Gruźlica	Ogółem	0 (0,0)	316	0 (0,0)	317	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Zdarzenia związane z zakażeniami	Ogółem	17 (33,3)	51	18 (35,3)	51	0,92 (0,40; 2,08)	-0,02 (-0,20; 0,16)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Kimball 2012 (Gottlieb 2016)^			Kobiety	14 (38,9)	36	13 (36,1)	36	1,13 (0,43; 2,93)	0,03 (-0,20; 0,25)	NIE
Kimball 2012		Zakażenie wywołane przez <i>Escherichia Coli</i>	Ogółem	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Bakteryjne zakażenie narządów płciowych		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Grzybicze zakażenie skóry		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Ropień gruczołu potowego		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zakażenie rany		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zakażenie wywołane przez gronkowca		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zakażenie wywołane przez <i>Micrococcus</i>		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zakażenie wywołane przez <i>Proteus</i>		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zakażenie zęba		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zanokcica		1 (2,0)	51	1 (2,0)	51	1,00 (0,06; 16,43)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Zapalenie oskrzeli		1 (2,0)	51	2 (3,9)	51	0,49 (0,04; 5,58)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE
		Zapalenie pęcherza moczowego		1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Grzybica stóp		0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Ropień podskórny		0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zakażenie grzybicze		0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zapalenie mieszków włosowych		0 (0,0)	51	3 (5,9)	51	0,13 (0,01; 1,28)	-0,06 (-0,13; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc		0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

^analiza post-hoc

3.12.3.2. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *PIONEER I*, *PIONEER II* oraz *Kimball 2012*, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Wśród poszczególnych zdarzeń z niniejszej kategorii rozpatrywanych w badaniach włączonych do analizy, w grupie stosującej ADA+BSC odnotowano po 1 przypadku nowotworu złośliwego (raka piersi) i nowotworu strun głosowych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 40.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	12 tyg.	Nowotwór	Ogółem	0 (0,0)	153	1 (0,7)*	152	0,13 (0,00; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			Ogółem	0 (0,0)	163	0 (0,0)	163	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>			Ogółem	0 (0,0)	316	1 (0,3)	315	0,13 (0,00; 6,78)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i> (Gottlieb 2016)**	16 tyg.	Nowotwór złośliwy	Kobiety	1 (2,8)	36	0 (0,0)	36	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
<i>Kimball 2012</i>		Nowotwór strun głosowych	Ogółem	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE

*rak piersi

**analiza *post-hoc*

3.12.3.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym niedokrwistości).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Niedokrwistość	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Limfadenopatia	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Niedokrwistość z niedoboru żelaza	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE

3.12.3.4. Zaburzenia układu immunologicznego

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu immunologicznego.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 42.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu immunologicznego									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Łuszczyca	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE
		Astma	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE

3.12.3.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Hipercholesterolemia	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Obrzęk obwodowy	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE

3.12.3.6. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia psychiczne nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia psychiczne									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Bezsennaść	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zaburzenia snu	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Depresja	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Próba samobójcza	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.7. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*, ból głowy w czasie 12 tygodni występował ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami). W badaniu *Kimball 2012*, w czasie 16 tygodni obserwacji ból głowy odnotowano u 15,7% chorych w grupie badanej i u 3,9% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na niekorzyść badanej interwencji. Dla częstości występowania pozostałych zdarzeń rozpatrywanych w badaniu *Kimball 2012* w ramach kategorii zaburzenia psychiczne nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 45.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>PIONEER I (Kimball 2016b)</i>	12 tyg.	Ból głowy	14 (9,2)	153	15 (9,9)	152	0,92 (0,43; 1,98)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>			21 (12,9)	163	21 (12,9)	163	1,00 (0,52; 1,91)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>			35 (11,1)	316	36 (11,4)	315	0,97 (0,59; 1,58)	-0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.		8 (15,7)	51	2 (3,9)	51	4,56 (0,92; 22,64)	0,12 (0,005; 0,23)	8 (4; 200)	TAK
<i>Kimball 2012</i>		Napięciowy ból głowy	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Niewyraźne widzenie	1 (2,0)	51	1 (2,0)	51	1,00 (0,06; 16,43)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zaburzenia pamięci	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Zaburzenia smaku	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Zatokowy ból głowy	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Migrena	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Nerwowość (ang. <i>restlessness</i>)	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Parestezja	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Zaburzenia czucia	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE	
Zmniejszenie stanu świadomości	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE		

3.12.3.8. Zaburzenia ucha i błędnika

W badaniu *Kimball 2012* zakażenie ucha w czasie 16 tygodni wystąpiło u 3,9% chorych w grupie kontrolnej. W grupie badanej zakażenie ucha nie wystąpiło u żadnego chorego. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ucha i błędnika									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Zakażenie ucha	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE

3.12.3.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *PIONEER I*, *PIONEER II* oraz *Kimball 2012*, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Wśród poszczególnych zdarzeń z niniejszej kategorii rozpatrywanych w badaniach włączonych do analizy, w grupie stosującej ADA+BSC najczęściej występowały zapalenie nosogardzieli (do 11,8% chorych) zakażenie górnych dróg oddechowych (7,8%) oraz kaszel (5,9% chorych). Pozostałe zdarzenia występowały w grupie badanej nie częściej niż u 3,9% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 47.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>PIONEER I (Kimball 2016b)</i>	12 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	9 (5,9)	153	16 (10,5)	152	0,53 (0,23; 1,24)	-0,05 (-0,11; 0,01)	NIE
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>			9 (5,5)	163	10 (6,1)	163	0,89 (0,35; 2,26)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>			18 (5,7)	316	26 (8,3)	315	0,67 (0,36; 1,25)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i>			6 (11,8)	51	6 (11,8)	51	1,00 (0,30; 3,34)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (7,8)	51	2 (3,9)	51	2,09 (0,36; 11,93)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE
		Kaszel	3 (5,9)	51	0 (0,0)	51	7,69 (0,78; 75,67)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE
		Grypa	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Przechrwienie zatok	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Zapalenie zatok	2 (3,9)	51	1 (2,0)	51	2,04 (0,18; 23,24)	0,02 (-0,05; 0,09)	NIE
		Chrapanie	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zapalenie krtani	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Ostre zapalenie zatok	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Skrzywienie przegrody nosowej	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Nieżyt nosa	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE

3.12.3.10. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Kimball 2012* w czasie 16 tygodni obserwacji dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia żołądka i jelit nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit									
Kimball 2012	16 tyg.	Biegunka	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE
		Nudności	4 (7,8)	51	1 (2,0)	51	4,26 (0,46; 39,46)	0,06 (-0,02; 0,14)	NIE
		Choroba refluksowa przełyku	3 (5,9)	51	0 (0,0)	51	7,69 (0,78; 75,67)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE
		Ból brzucha	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	1 (2,0)	51	1 (2,0)	51	1,00 (0,06; 16,43)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Ból nadbrzusza	1 (2,0)	51	1 (2,0)	51	1,00 (0,06; 16,43)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Niestrawność	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Wymioty	1 (2,0)	51	3 (5,9)	51	0,32 (0,03; 3,18)	-0,04 (-0,11; 0,04)	NIE
		Dyskomfort w jamie brzusznej	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Niedrożność jelita cienkiego	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Przepuklina brzuszna	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Ropień na ścianie żołądka	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zakażenie żołądka i jelit	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.11. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia nerek i dróg moczowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 49.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Kamica nerkowa	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Zakażenie nerki	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Częstomocz	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Dyzuria	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 50.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Ból stawów	3 (5,9)	51	1 (2,0)	51	3,13 (0,31; 31,09)	0,04 (-0,04; 0,11)	NIE
		Ból mięśni	1 (2,0)	51	2 (3,9)	51	0,49 (0,04; 5,58)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE
		Ból pleców	1 (2,0)	51	1 (2,0)	51	1,00 (0,06; 16,43)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Sztywność stawów	1 (2,0)	51	1 (2,0)	51	1,00 (0,06; 16,43)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Zapalenie stawów kręgosłupa	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Ból kończyny	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Dolegliwości mięśniowo-szkieletowe	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Fibromialgia	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Złamanie kości dłoni	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.13. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *Kimball 2012* w czasie 16 tygodni obserwacji dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia skóry i tkanki podskórnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 51.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	HS	4 (7,8)	51	6 (11,8)	51	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,15; 0,08)	NIE
		Alergiczne zapalenie skóry	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Łupież różowy	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Pokrzywka	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Wysypka	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Ból skóry	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Łysienie	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Plama	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Rogowacenie liszajowate	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Świąd	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Trądzik	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Trądzik torbielowaty	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Wysypka polekowa	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Suchość skóry	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Torbiel włosowa	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Wyprysk	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.14. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu rozrodczego i piersi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Ból piersi	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Grzybicze zakażenie pochwy i sromu	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Krwotok miesięczkowy	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zakażenie pochwy	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.15. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *Kimball 2012* dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 53.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Zmęczenie	2 (3,9)	51	2 (3,9)	51	1,00 (0,14; 7,39)	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
		Wyciek z przetoki	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Gorączka	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Masa patologiczna (ang. <i>mass</i>)	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Obrzęk miejscowy	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zaburzenia procesu gojenia	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zespół objawów grypopodobnych	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.12.3.16. Badania diagnostyczne

W badaniu *Kimball 2012* w czasie 16 tygodni obserwacji dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Badania diagnostyczne									
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.	Zwiększona masa ciała	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Wyczuwalne węzły chłonne	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	0 (0,0)	51	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE

3.12.3.17. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W badaniu *Kimball 2012* w czasie 16 tygodni obserwacji dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną (w tym dla reakcji, świądu czy rumienia w miejscu wstrzyknięcia).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 55.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
Kimball 2012	16 tyg.	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	2 (3,9)	51	0 (0,0)	51	7,54 (0,47; 122,20)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Skręcenie stawu	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,0)	51	0 (0,0)	51	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Krwak w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Poparzenie termiczne	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Powikłania związane z raną	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Rana	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Uszkodzenie skóry	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zespół serotoninowy	0 (0,0)	51	1 (2,0)	51	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE

3.13. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu

3.13.1. Dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II*

Chorzy którzy ukończyli I, trwający 12 tygodni okres badania *PIONEER I* zostali poddani ponownej randomizacji do następujących grup: chorzy, którzy w fazie pierwszej otrzymywali ADA+BSC, zostali przydzieleni do grupy stosującej ADA (40 mg co tydz.) + BSC (N=48), ADA (40 mg co 2 tyg.) + BSC (N=48) lub PLC+BSC (N=49), a chorzy, których w pierwszej fazie badania *PIONEER I* otrzymywali PLC+BSC, zostali przypisani do grupy otrzymującej ADA (160 mg w tyg. 12, 80 mg w tyg. 14 i 40 mg co tydz. do 35. tyg.) + BSC. Leczenie w II okresie trwania badania *PIONEER I* prowadzono przez 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni terapii w badaniu *PIONEER I*).

W przypadku badania *PIONEER II*, chorzy którzy ukończyli I, trwający 12 tygodni okres badania, zostali poddani ponownej randomizacji do następujących grup: chorzy, którzy w fazie pierwszej otrzymywali ADA+BSC, otrzymali ADA (40 mg co tydz.) + BSC (N=51), ADA (40 mg co 2 tyg.) + BSC (N=53) lub PLC+BSC (N=51), a chorzy, którzy w pierwszej fazie badania otrzymywali PLC+BSC, zostali ponownie przypisani do grupy otrzymującej PLC+BSC (N=151). Leczenie w II okresie trwania badania *PIONEER II* prowadzono przez 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni terapii w badaniu *PIONEER II*).

Interwencją analizowaną w niniejszym raporcie jest ADA podawany w przypadku osób dorosłych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych początkowo w dawce 160 mg w 1. dniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu. Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. W związku z powyższym z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II* kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają chorzy z badania *PIONEER I* i *PIONEER II* kontynuujący stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg co tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie (łącznie N=99 chorych) oraz chorzy kontynuujący stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II* (N=151) – dane długookresowe dla komparatora. W związku z tym, w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie dane dla tych grup chorych. W przypadku badania *PIONEER II* jeśli dla danego punktu dostępne były dane

dla chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC przedstawiono je w niniejszym rozdziale jedynie w charakterze poglądowym – odstąpiono od wykonywania obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupą kontynuującą stosowanie PLC+BSC a grupą kontynuującą stosowanie ADA (w dawce 40 mg co tydz.) + BSC z uwagi na powtórzną randomizację chorych do grup w II okresie badań *PIONEER I* i *PIONEER II* oraz zbyt dużą różnicę w liczebności grup (151 vs 51 chorych kontynuujących stosowanie odpowiednio ADA+BSC w dawce 40 mg co tydz. i PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*).

Dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II* przedstawiono na podstawie publikacji *Kimball 2016b* oraz dokumentu *EMA 2015* (analiza zintegrowana dla badań *PIONEER I* i *II*), dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź HiSCR;
- ⊕ zwiększenie liczby przetok;
- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

3.13.1.1. Odpowiedź HiSCR

Po 12 tygodniach terapii, odpowiedź HiSCR wystąpiła ogółem u 41,8% i 58,9% chorych stosujących terapię ADA+BSC odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. Po kolejnych 24 tygodniach terapii, odpowiedź HiSCR utrzymała się u wysokiego odsetka chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* tj. odpowiednio u 43,8% i 43,1% chorych. Należy zauważyć, iż w czasie tych dodatkowych 24 tygodni terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* odpowiednio u 10 (37,0%) i 8 (40,0%) chorych, którzy nie uzyskali HiSCR po pierwszych 12 tyg. leczenia.

W grupie otrzymującej PLC+BSC w czasie pierwszych 12 tygodni badania *PIONEER II*, odpowiedź HiSCR wystąpiła u 27,6% chorych. Po kolejnych 24 tygodniach kontynuacji stosowania PLC+BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 15,9% chorych uczestniczących w II okresie badania *PIONEER II*.

Według danych przedstawionych ramach analizy *post-hoc* w publikacji *EMA 2015*, po 36 tygodniach terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła aż u 78% chorych, którzy po 12 tygodniach terapii w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* uzyskali odpowiedź częściową (tj. redukcję AN $\geq 25\%$).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 56.
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Uzyskanie HiSCR						
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	24 tyg. (12-36 tydz.)	Ogółem	21 (43,8)	48	n/d	n/d
		Chorzy, którzy uzyskali HiSCR po 12 tyg.	11 (52,4)	21	n/d	n/d
		Chorzy, którzy nie uzyskali HiSCR po 12 tyg.	10 (37,0)	27	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)		Ogółem	22 (43,1)	51	24 (15,9)	151
		Chorzy, którzy uzyskali HiSCR po 12 tyg.	14 (45,2)	31	b/d	b/d
		Chorzy, którzy nie uzyskali HiSCR po 12 tyg.	8 (40,0)	20	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ogółem	43 (43,4)	99	b/d	b/d
		Chorzy, którzy uzyskali HiSCR po 12 tyg.	25 (48,1)	52	b/d	b/d
		Chorzy, którzy nie uzyskali HiSCR po 12 tyg.	18 (38,3)	47	b/d	b/d
		Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź częściową (redukcję AN ≥25%) po 12 tyg.*	b/d (78)	b/d	b/d	b/d
		Chorzy, którzy uzyskali HiSCR i odpowiedź częściową (redukcję AN ≥25%) po 12 tyg.*	39 (55,7)	70	b/d	b/d

*analiza *post-hoc*

3.13.1.2. Zwiększenie liczby przetok

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015*, po 36 tygodniach terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC zwiększenie liczby przetok o co najmniej 25% wystąpiło w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* jedynie u 3 (5,8%), którzy po 12 tygodniach terapii uzyskali odpowiedź HiSCR.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 57.
Częstość występowania zwiększenia liczby przetok o $\geq 25\%$

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Zwiększenie liczby sączących się przetok o $\geq 25\%$ (wzrost o ≥ 2 przetoki)						
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Chorzy, którzy uzyskali HiSCR po 12 tyg.	3 (5,8)	52	b/d	b/d

3.13.1.3. Zgon

Zarówno w badaniu *PIONEER I* jak i w badaniu *PIONEER II*, wśród chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni leczenia), nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych). Również w grupie kontynuującej stosowanie terapii PLC+BSC w badaniu *PIONEER II* zgon nie wystąpił w czasie 36 tygodni terapii u żadnego chorego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 58.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Zgon						
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			0 (0,0)	51	0 (0,0)	151
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych						
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			0 (0,0)	51	0 (0,0)	151
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			0 (0,0)	99	b/d	b/d

3.13.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 1 (2,1%) i 2 (3,9%) chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7 (4,6%) chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem odnotowano u 2 (2,0%) kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana).

W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie w badaniu *PIONEER I* lub w badaniu *PIONEER II*, odnotowano po 1 przypadku zakażenia (w tym prawdopodobnie związanego ze stosowanym leczeniem), zapalenia płuc i wysypki. W przypadku chorych kontynuujących terapię PLC+BSC odnotowano zaś 2 przypadki zakażenia i po 1 przypadku zakażenia bakterią *Clostridium difficile*, indukowanego poronienia, depresji, próby samobójczej, migotania przedsionków, zapalenia wyrostka robaczkowego, kolki nerkowej i krwiaka wewnątrz jamy brzusznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 59.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenie niepożądane						
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem	1 (2,1)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			2 (3,9)	51	7 (4,6)	151
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			3 (3,0)	99	b/d	b/d
			Ciężkie zdarzenie niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem	2 (2,0) [^]	99	b/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zakażenie	0 (0,0)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			1 (2,0)	51	2 (1,3)	151
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			1 (1,0)	99	b/d	b/d
			Zakażenie co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem*	1 (1,0)	99	b/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zapalenie płuc	1 (2,0)	51	0 (0,0)	151
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zakażenie bakterią <i>Clostridium difficile</i>	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>PIONEER I i PIONEER II (EMA 2015)</i>	36 tyg.	Zaburzenia hematologiczne	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Indukowane poronienie	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151
Zaburzenia psychiczne						
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Depresja	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Próba samobójcza	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151
Zaburzenia serca						
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Migotanie przedsionków	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Wysypka	1 (2,0)	51	0 (0,0)	151
<i>PIONEER I i PIONEER II (EMA 2015)</i>		Zdarzenia związane z łuszczycą	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>	36 tyg.	Kolka nerkowa	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Krwak wewnątrz jamy brzusznej	0 (0,0)	51	1 (0,7)	151
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)		Reakcja alergiczna	0 (0,0)	99	b/d	b/d

*zapalenie płuc

^zapalenie węzłów chłonnych i ostry zawał mięśnia sercowego

3.13.1.5. Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 28 (58,3%) i 29 (56,9%) chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 68 (45,0%) chorych.

Zdarzenia niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 25 (25,3%) i 4 (4,0%) chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana).

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie w badaniu *PIONEER I* lub w badaniu *PIONEER II*, najczęściej występowały zakażenie (łącznie 32,3% chorych), ból głowy (łącznie 7,1% chorych), zapalenie nosogardzieli (łącznie 6,1% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (łącznie 5,1% chorych) i zaostrzenie HS (łącznie 5,1% chorych). Pozostałe raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane występowały nie częściej niż u 4,0% chorych.

W przypadku grupy kontynuującej stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, zakażenie odnotowano u 35 (23,2%) chorych, a zapalenie nosogardzieli u 5 (3,3%) chorych.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 60.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC		
			n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenie niepożądane							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zdarzenie niepożądane ogółem	28 (58,3)	48	n/d	n/d	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			29 (56,9)	51	68 (45,0)	151	
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			59 (59,6)	99	b/d	b/d	
			Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	4 (4,0)	99	b/d	b/d
			Zdarzenie niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem	25 (25,3)	99	b/d	b/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zakażenie	14 (29,2)	48	n/d	n/d	
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			18 (35,3)	51	35 (23,2)	151	
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			32 (32,3)	99	b/d	b/d	
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			Zakażenie co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem	12 (12,1)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			Zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia	3 (3,0)**	99	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	3 (6,3)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			3 (5,9)	51	5 (3,3)	151
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)			6 (6,1)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)		Zakażenie oportunistyczne (z wyłączeniem kandydozy jamy ustnej i gruźlicy)	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)		Gruźlica	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (5,1)	99	b/d	b/d
		Grypa	4 (4,0)	99	b/d	b/d
	Zapalenie mieszków włosowych	4 (4,0)	99	b/d	b/d	
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie płuc	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie zatok	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (2,0)	99	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie oskrzeli	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie spojówek	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie żołądka i jelit	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie gardła	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zakażenie pasożytnicze*	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Nowotwór złośliwy*	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Rak skóry inny niż czerniak	0 (0,0)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			0 (0,0)	51	0 (0,0)	151
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)		Chłoniak	0 (0,0)	99	b/d	b/d
		Nowotwór inny niż chłoniak, czerniak, białaczka, chłoniak z komórek T i rak skóry inny niż czerniak	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Niedokrwistość	2 (2,0)	99	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zaburzenia hematologiczne (w tym pancytopenia)	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zaburzenia hematologiczne o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Neutropenia	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Utrata masy ciała	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Cukrzyca	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Niedobór witaminy D	1 (1,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zaburzenia demielinizacyjne	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ból głowy	7 (7,1)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Bezsенność	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zawroty głowy	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia serca						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zawał serca*	0 (0,0)	99	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Przewlekła niewydolność serca*	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia naczyniowe						
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Nadciśnienie	2 (2,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Kaszel	3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ból jamy ustnej i gardła	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Astma	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie żołądka	3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Nudności	3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Biegunka	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ból zęba	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Wymioty	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I i PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ból nadbrzusza	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ból pleców	3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Ból stawów	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Skurcze mięśni	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>PIONEER I</i> (Kimball 2016b)	36 tyg.	Zdarzenia związane z łuszczycą*	1 (2,1)	48	n/d	n/d
<i>PIONEER II</i> (Kimball 2016b)			2 (3,9)	51	0 (0,0)	151
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)			3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zdarzenia związane z łuszczycą o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zaostrzenie HS	5 (5,1)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Odparzenie	3 (3,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Zapalenie skóry związane z łuszczycą	2 (2,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Torbiel skórna	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Kontaktowe zapalenie skóry	0 (0,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Rumień	0 (0,0)	99	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ADA (40 mg/tydz.) + BSC →ADA (40 mg/tydz.) + BSC		PLC+BSC→PLC+BSC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Reakcja tocznio-podobna i toczeń rumieniowaty układowy*	0 (0,0)	99	b/d	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Gorączka	3 (3,0)	99	b/d	b/d
Badania diagnostyczne						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	1 (1,0)	99	b/d	b/d
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Reakcja alergiczna (w tym obrzęk i reakcja anafilaktyczna)	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Reakcja w miejscu wkłucia*	1 (1,0)	99	b/d	b/d
<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> (EMA 2015)	36 tyg.	Reakcja alergiczna o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	99	b/d	b/d

*zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

**zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie ucha zew. i zapalenie płuc

3.13.2. Dane z publikacji *Zouboulis 2019*

W publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥ 60 tyg.). Wyniki w publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono ogółem dla wszystkich chorych, którzy kontynuowali stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniach wymienionych powyżej (N=88) oraz zdefiniowanej w ramach analizy *post-hoc* podgrupy chorych, którzy kontynuowali stosowanie ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC i do czasu zakończenia I fazy badania *PIONEER I* lub *PIONEER II* (12 tyg.) wystąpiła u nich odpowiedź HiSCR lub co najmniej 25% redukcja wskaźnika AN względem wartości początkowych (podgrupa PRR, ang. *population of responders plus partial responders*) (N=63).

Wyniki z publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono w raporcie jedynie dla najdłuższego (dla danego punktu końcowego) dostępnego okresu obserwacji oraz dodatkowo dla okresu wynoszącego 48 tygodni⁴⁸.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź HiSCR;
- ⊕ poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok;
- ⊕ zwiększenie liczby przetok;
- ⊕ zaostrzenie objawów choroby;
- ⊕ nasilenie bólu skóry;
- ⊕ wynik w skali DLQI;
- ⊕ wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;
- ⊕ zgon;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie).

⁴⁸ Zgodnie z treścią projektu Programu lekowego adalimumab może być stosowany przez maksymalnie 12 miesięcy (ok. 52 tyg.) od podania pierwszej dawki leku. W publikacji *Zouboulis 2019* brak jest danych dla 52 tyg. obserwacji od chwili podania pierwszej dawki ADA, dlatego też przedstawiono dane dla okresu najbardziej zbliżonego do wskazanego w projekcie Programu lekowego, maksymalnego czasu trwania terapii ADA (tj. dla 48 tyg.)

Szczegółowe wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

3.13.2.1. Odpowiedź HiSCR

Jak wskazano w rozdziałach powyżej, po 12 tygodniach terapii, odpowiedź HiSCR wystąpiła ogółem u 41,8% i 58,9% chorych stosujących terapię ADA+BSC odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. Po kolejnych 24 tygodniach terapii, odpowiedź HiSCR utrzymała się u wysokiego odsetka chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* tj. odpowiednio u 43,8% i 43,1% chorych.

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 58,0% chorych ogółem oraz u 68,3% chorych z podgrupy PRR. Dane dla 168 tygodni obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u znacznego odsetka chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC – w populacji ogólnej odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych, zaś w podgrupie PRR u 57,1% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 61.
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			n (%)	N
Odpowiedź HiSCR				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	51 (58,0)	88
		PRR	43 (68,3)	63
	168 tyg.	Ogółem	46 (52,3)	88
		PRR	36 (57,1)	63

*wyniki analizowane metodą LOCF

3.13.2.2. Poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, średnia poprawa (zmniejszenie) w zakresie liczby guzków zapalnych i ropni wynosiła u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC 45,5% i 32,8% odpowiednio dla 48 i 168 tygodni

obserwacji. Poprawa liczby sączących się przetok względem wartości początkowych wynosiła zaś 30,2% po 48 tygodniach terapii oraz 28,1% po 168 tygodniach leczenia.

U chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, liczba przetok poprawiła się względem wartości początkowych po 48 i 168 tygodniach leczenia średnio o odpowiednio 4% i 25,6%, zaś liczba guzków zapalnych o odpowiednio 49,9% i 44,8%.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 62.

Poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			Średnia (SD)	N
Procentowa poprawa w zakresie liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości początkowych				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	45,5 (b/d)	88
		PRR	56,6 (b/d)	63
	168 tyg.	Ogółem	32,8 (b/d)	88
		PRR	36,3 (b/d)	63
Procentowa poprawa w zakresie liczby sączących się przetok względem wartości początkowych				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	30,2 (b/d)	63
		PRR	51,1 (b/d)	41
	168 tyg.	Ogółem	28,1 (b/d)	63
		PRR	39,2 (b/d)	41
Procentowa poprawa w zakresie liczby przetok względem wartości początkowych				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	4,0 (b/d)	80
		PRR	18,7 (b/d)	55
	168 tyg.	Ogółem	25,6 (b/d)	80
		PRR	39,9 (b/d)	55
Procentowa poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych względem wartości początkowych				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	49,9 (b/d)	87
		PRR	61,2 (b/d)	62
	168 tyg.	Ogółem	44,8 (b/d)	87
		PRR	49,4 (b/d)	62

*wyniki analizowane metodą LOCF

3.13.2.3. Zwiększenie liczby przetok

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, u chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 tyg. zwiększenie liczby przetok o co najmniej 25% wystąpiło ogółem u 15 (17,0%) chorych. Dla okresu obserwacji wynoszącego 168 tygodni, odsetek chorych kontynuujących terapię ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, u których wykazano zwiększenie liczby przetok o $\geq 25\%$, wynosił 13,6%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 63.
Częstość występowania zwiększenia liczby przetok o $\geq 25\%$

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			n (%)	N
Zwiększenie liczby przetok o $\geq 25\%$				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	15 (17,0)**	88
		PRR	11 (17,5)	63
	168 tyg.	Ogółem	12 (13,6)	88
		PRR	7 (11,1)	63

*wyniki analizowane metodą LOCF

**według obliczeń własnych. Na wykresie wskazano 17,1%

3.13.2.4. Zaostrzenie objawów choroby

W czasie 12 tygodni terapii co najmniej 1 zaostrzenie objawów choroby odnotowano w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* odpowiednio u 13,7% i 11,0% chorych stosujących ADA+BSC. Wśród chorych kontynuujących terapię ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 168 tygodniach obserwacji, zaostrzenie objawów choroby wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku terapii trwającej 12 tygodni tj. odpowiednio u 11,4% i 18,2% chorych.

Tabela 64.
Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			n (%)	N
Zaostrzenie objawów choroby				
<i>Zouboulis 2019[^]</i>	48 tyg.	Ogółem	b/d (11,4)	63
		PRR	b/d (6,4)	44
	168 tyg.	Ogółem	b/d (18,2)	63
		PRR	b/d (14,3)	44

*wyniki analizowane metodą LOCF

^dla podanych w publikacji wartości N i n% nie jest możliwe obliczenie n

3.13.2.5. Poprawa w zakresie nasilenia bólu skóry

U chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 kontynuujących stosowanie terapię ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 168 tygodniach obserwacji, nasilenie bólu skóry poprawiło się względem wartości początkowych średnio o odpowiednio 31,8% i 25,6%. W podgrupie PRR wartości te wynosiły odpowiednio 43,7% i 30,8%.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 65.

Poprawa w zakresie nasilenia bólu skóry względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			Średnia (SD)	N
Procentowa poprawa w zakresie nasilenia bólu skóry względem wartości początkowych				
Zouboulis 2019*	48 tyg.	Chorzy z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 – Ogółem	31,8 (b/d)	63
		Chorzy z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 – PRR	43,7 (b/d)	44
	168 tyg.	Chorzy z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 – Ogółem	25,6 (b/d)	63
		Chorzy z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 – PRR	30,8 (b/d)	44

*wyniki analizowane metodą LOCF

3.13.2.6. Poprawa wyniku w skali DLQI

Po 12 tygodniach terapii ADA+BSC w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* średnia poprawa wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła odpowiednio 5,4 i 5,1 pkt. Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, u chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 72 tygodniach obserwacji, średnia poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 6,8 i 6,5 pkt. Zmiana wyniku dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji przekroczyła wartość określoną jako najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku i wynoszącą 5 pkt.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 66.

Poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			Średnia (SD)	N
Poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	6,8 (b/d)	87
		PRR	7,6 (b/d)	62
	72 tyg.	Ogółem	6,5 (b/d)	87
		PRR	6,9 (b/d)	62

*wyniki analizowane metodą LOCF

3.13.2.7. Wynik 0. lub 1. w skali DLQI

W badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* po 12 tygodniach terapii wynik 0. lub 1. w skali DLQI odnotowano odpowiednio u 6,5% i 8,0% chorych stosujących ADA+BSC. U chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, po 48 i 72 tygodniach obserwacji wynik 0. lub 1. w skali DLQI odnotowano odpowiednio u 15,9% i 14,8% chorych ogółem oraz u 17,5% i 15,9% chorych z podgrupy PRR.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 67.

Częstość wstępowania wyniku 0. lub 1. w skali DLQI

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			n (%)	N
Wynik 0. lub 1. w skali DLQI				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	14 (15,9)	88
		PRR	11 (17,5)	63
	72 tyg.	Ogółem	13 (14,8)	88
		PRR	10 (15,9)	63

*wyniki analizowane metodą LOCF

3.13.2.8. Poprawa wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa

W badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* po 12 tygodniach terapii średnia zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła u chorych stosujących ADA+BSC odpowiednio 24,4 i 28,9 pkt. U chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, po 48 i 168 tygodniach obserwacji

średnia poprawa wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła odpowiednio 42,2 i 41,5 pkt.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 68.

Poprawa wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			Średnia (SD)	N
Poprawa wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa względem wartości początkowych				
<i>Zouboulis 2019*</i>	48 tyg.	Ogółem	42,2 (b/d)	88
		PRR	45,6 (b/d)	63
	168 tyg.	Ogółem	41,5 (b/d)	88
		PRR	39,8 (b/d)	63

*wyniki analizowane metodą LOCF

3.13.2.9. Zgon

W czasie 168 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 69.

Częstość wstępowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
			n (%)	N
Zgon				
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	88
		PRR	0 (0,0)	63

3.13.2.10. Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)

W czasie 168 tygodni obserwacji, u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 12 (13,6%) chorych (w tym ciężkie zakażenia wystąpiły u 3 chorych). Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano zaś u 76 (86,4%) chorych, przy czym najczęściej występowały u chorych zakażenia (71,6% chorych), zaostrzenie HS (23,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy

(po 19,3% chorych), zapalenie nosogardzieli (18,2% chorych). Pozostałe raportowane w publikacji *Zouboulis 2019* zdarzenia odnotowano z częstością nie większą niż 15% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 70.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	12 (13,6)	88
			PRR	9 (14,3)	63
		Ciężkie zakażenia	Ogółem	3 (3,4)*^	88
			PRR	2 (3,2)**	63
Zdarzenia niepożądane					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	76 (86,4)	88
			PRR	55 (87,3)	63
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Zakażenia	Ogółem	63 (71,6)	88
			PRR	45 (71,4)	63
		Gruźlica utajona	Ogółem	2 (2,3)	88
			PRR	2 (3,2)	63
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	17 (19,3)	88
			PRR	15 (23,8)	63
		Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	16 (18,2)	88
			PRR	13 (20,6)	63
		Grypa	Ogółem	13 (14,8)	88
			PRR	9 (14,3)	63
		Zapalenie zatok	Ogółem	8 (9,1)	88

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC			
				n (%)	N		
		Zakażenie dróg moczowych	PRR	6 (9,5)	63		
			Ogółem	9 (10,2)	88		
		Zapalenie oskrzeli	PRR	4 (6,3)	63		
			Ogółem	6 (6,8)	88		
		Zakażenie oportunistyczne (z wyłączeniem kandydozy jamy ustnej)	PRR	6 (9,5)	63		
			Ogółem	0 (0,0)	88		
		Gruźlica aktywna	PRR	0 (0,0)	63		
			Ogółem	0 (0,0)	88		
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
		<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Chłoniak	Ogółem	0 (0,0)	88
					PRR	0 (0,0)	63
				Rak skóry inny niż czerniak	Ogółem	0 (0,0)	88
PRR	0 (0,0)				63		
Nowotwór złośliwy	Ogółem			0 (0,0)	88		
	PRR			0 (0,0)	63		
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Ból głowy	Ogółem	17 (19,3)	88		
			PRR	13 (20,6)	63		
		Zawroty głowy	Ogółem	6 (6,8)	88		
			PRR	6 (9,5)	63		
Zaburzenie demielinizacyjne	Ogółem	0 (0,0)	88				

Badanie (publikacja)	OBS	Punk końcowy	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
				n (%)	N
			PRR	0 (0,0)	63
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Biegunka	Ogółem	7 (8,0)	88
			PRR	7 (11,1)	63
		Nudności	Ogółem	6 (6,8)	88
			PRR	6 (9,5)	63
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Ropne zapalenie gruczołów potowych (zaostrzenie HS)	Ogółem	21 (23,9)	88
			PRR	16 (25,4)	63
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Ból stawów	Ogółem	12 (13,6)	88
			PRR	10 (15,9)	63

*w tym zapalenie płuc (n = 2) i zapalenie tkanki łącznej w prawej nodze (n = 1)

**w tym zapalenie płuc (n = 1) i zapalenie tkanki łącznej w prawej nodze (n = 1)

^1 przypadek zapalenia płuc był prawdopodobnie związany z leczeniem

3.14. Ocena skuteczności praktycznej ADA na podstawie badania obserwacyjnego

Analizę skuteczności praktycznej ADA u chorych na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu przeprowadzono na podstawie retrospektywnego, obserwacyjnego badania *Kyriakou 2018*. W badaniu chorym podawano ADA w dawce 40 mg co tydzień⁴⁹.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA;
- ⊗ aktywność choroby w skali HS-PGA;
- ⊗ wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;
- ⊗ wynik w skali DLQI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA

Odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA (definiowana jako brak, minimalna lub łagodna aktywność choroby i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie) stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy.

W badaniu *Kyriakou 2018* w 4., 12. i w 24. tygodniu badania odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA, wystąpiła u odpowiednio 10,5% (n=2), 42,1% (n=8) oraz 63,2% (n=12) chorych stosujących ADA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 71.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej w skali HS-PGA – badanie *Kyriakou 2018*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
	4. tyg.	Odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA	2 (10,5)	19

⁴⁹ od 4 tyg.; w 0. tyg. i w 2. tyg. dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
Kyriakou 2018	12. tyg.		8 (42,1)	19
	24. tyg.		12 (63,2)	19

3.14.2. Aktywność choroby skali HS-PGA

Częstość występowania braku, minimalnej, łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby w skali HS-PGA stanowiła drugi, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kyriakou 2018*. Na początku badania wszyscy chorzy uzyskali wynik skali HS-PGA świadczący o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby. W 24. tygodniu badania, aktywność choroby jedynie 5,3 % chorych wciąż kwalifikowała się jako umiarkowana, u reszty (94,7 % chorych) określono aktywność jako: łagodną, minimalną lub brak.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Częstość występowania braku, minimalnej, łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby w skali HS-PGA – badanie *Kyriakou 2018*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Aktywność choroby	ADA	
				n (%)*	N
Kyriakou 2018	4. tyg.	Aktywność choroby w skali HS-PGA	Brak	0 (0,0)	19
			Minimalna	1 (5,3)	19
			Łagodna	7 (36,8)	19
			Umiarkowana	10 (52,6)	19
			Ciężka	1 (5,3)	19
	12. tyg.		Brak	0 (0,0)	19
			Minimalna	4 (21,1)	19
			Łagodna	14 (73,7)	19
			Umiarkowana	1 (5,3)	19
			Ciężka	0 (0,0)	19
	24. tyg.		Brak	2 (10,2)	19
			Minimalna	7 (36,8)	19

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Aktywność choroby	ADA	
				n (%)*	N
			Łagodna	9 (47,4)	19
			Umiarkowana	1 (5,3)	19
			Ciężka	0 (0,0)	19

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

3.14.3. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa

Im niższy wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa tym mniejszy stopień nasilenia choroby i tym większa skuteczność leczenia. W badaniu *Kyriakou 2018* wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa stanowił drugorzędowy punkt końcowy.

Na początku badania średni wynik wynosił 42,21. W czasie 24 tygodni obserwacji zaobserwowano znaczący, istotny statystycznie spadek wyniku względem wartości początkowej u chorych stosujących ADA (test Friedmana; $p < 0,001$). W 4. tygodniu obserwacji średni wynik wynosił 35,26. W tygodniu 12. oraz 24. wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa wynosił odpowiednio 26,26 oraz 19,37 pkt.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 73.

Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa – badanie *Kyriakou 2018*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			Średnia (SD)	N
<i>Kyriakou 2018</i>	4. tyg.	Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa	35,26 (16,14)	19
	12. tyg.		26,26 (12,01)	19
	24. tyg.		19,37 (7,95)	19

3.14.4. Wynik w skali DLQI

Obniżenie wyniku w skali DLQI oznacza poprawę jakości życia chorych. Wynik w skali DLQI określano na początku badania, w 4., 12. oraz 24. tygodniu badania. Stanowił on drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kyriakou 2018*.

Na początku badania średni wynik wynosił 17,00. Zaobserwowano znaczący, istotny statystycznie spadek wyniku w skali DLQI w czasie 24 tygodni terapii ADA (test Friedmana; $p < 0,001$) względem wartości początkowej. Odpowiednio w 4., 12. oraz 24. tygodniu obserwacji średni wynik wynosił 15,63, 10,47 oraz 6,05.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 74.
Wynik w skali DLQI – badanie *Kyriakou 2018*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA	
			Średnia (SD)	N
<i>Kyriakou 2018</i>	4. tyg.	Wynik w skali DLQI	15,63 (5,95)	19
	12. tyg.		10,47 (4,89)	19
	24. tyg.		6,05 (5,23)	19

3.15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w populacji młodzieży od 12 r.ż.

Jak wskazano w rozdziale 3.6.2 w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira® skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u chorych w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych chorych z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tych samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży [ChPL Humira®].

W wyniku przeszukiwania strony EMA odnaleziono dokument z 2016 roku dotyczący oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira®, stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia [EMA 2016].

W dokumencie tym podkreślono, iż HS zwykle pojawia się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, przy czym ogólna częstość występowania HS jest niska (<1%) a częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej stanowi mniej niż 1/5 częstości dla populacji osób dorosłych. Z uwagi na niewielką częstość występowania HS u młodzieży brak jest badań klinicznych dla tej populacji. Dostępne dane literaturowe wskazują jednak na brak różnic w prezentacji klinicznej czy wpływie choroby na jakość życia chorych pomiędzy osobami dorosłymi i młodzieżą.

W związku z powyższym EMA wyraziła zgodę na wykonanie ekstrapolacyjnej analizy dla młodzieży uznając, iż jest to najlepsza dostępna opcja postępowania. W analizie Wnioskodawca wykorzystał model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny w celu określenia związku pomiędzy ekspozycją na ADA a odpowiedzią na leczenie (model oparto na danych z badania *PIONEER I* i *PIONEER II* dla populacji osób dorosłych). W celu określenia schematu

dawkowania ADA pozwalającego na osiągnięcie stężenia ADA w surowicy u młodzieży podobnego do stężenia dla osób dorosłych wykorzystano model farmakokinetyczny bazujący na danych dla populacji pediatrycznej w chorobie Crohna, łuszczycy, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i idiopatycznym zapaleniu stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych.

Jak wskazano w dokumencie EMA, ustalono, iż zastosowanie ADA w dawce 80 mg w tygodniu 0., a następnie począwszy od 1. tygodnia w dawce 40 mg co drugi tydzień jest właściwe w celu osiągnięcia podobnego stężenia ADA u młodzieży z HS w zbliżonych ramach czasowych do obserwowanych u osób dorosłych z HS, szczególnie w przypadku oceny we wcześniejszych punktach czasowych. Proponowana dawka indukcyjna ADA u młodzieży jest wsparta danymi dotyczącymi bezpieczeństwa ADA u dzieci od 6 r.ż. chorych na chorobę Crohna. Proponowane dawkowanie ma też na celu uniknięcie ryzyka przedawkowania ADA w tej populacji.

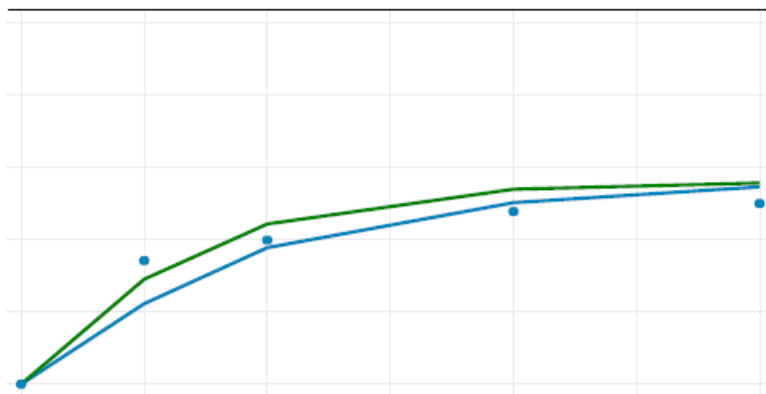
Co ważne Wnioskodawca wskazał także iż u chorych wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w dawce 40 mg co drugi tydzień, można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg jeden raz w tygodniu. Proponowane dawkowanie jest poparte danymi dotyczącymi bezpieczeństwa dla pediatrycznych chorych z chorobą Crohna, o masie ciała wynoszącej ≥ 40 kg (u chorych tych dawka podtrzymująca ADA może być zwiększona do 40 mg co tydzień w przypadku braku wystraszającej odpowiedzi na ADA stosowany w dawce 40 mg co 2 tygodnie). Wskazany schemat dawkowania został uznany za satysfakcjonujący przez CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi).

Jak wskazano w dokumencie EMA, Wnioskodawca wykorzystał symulację dotyczącą stężenia ADA w surowicy w populacji młodzieży z HS po zastosowaniu dawki 80 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tygodnie od 1. tygodnia, wraz z modelem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym w celu wykonania oszacowania dotyczącego częstości występowania odpowiedzi HiSCR w grupie młodzieży z HS. Jak wskazano na Rysunku poniżej, przewidywana częstość występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży stosującej ADA w dawce 80 mg w tyg. 0 była zbliżona z częstością występowania odpowiedzi HiSCR obserwowaną w badaniach klinicznych III fazy w populacji osób dorosłych, w szczególności w 2. tygodniu terapii. Linie na Rysunku reprezentują mediany przewidywanej częstości odpowiedzi w populacji młodzieży po zastosowaniu ADA w dawce początkowej w tyg. 0 wynoszącej 40 mg (niebieska linia) lub 80

mg (zielona linia) i następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie począwszy od tygodnia 1. Niebieskie kropki odpowiadają zaś częstości występowania odpowiedzi HiSCR w grupie osób dorosłych w badaniach III fazy (*PIONEER I i II*).

Rysunek 2.

Symulacja dotycząca częstości występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży chorej na HS i obserwowana częstość występowania odpowiedzi HiSCR u dorosłych stosujących ADA w badaniach III fazy (*PIONEER I i PIONEER II*)

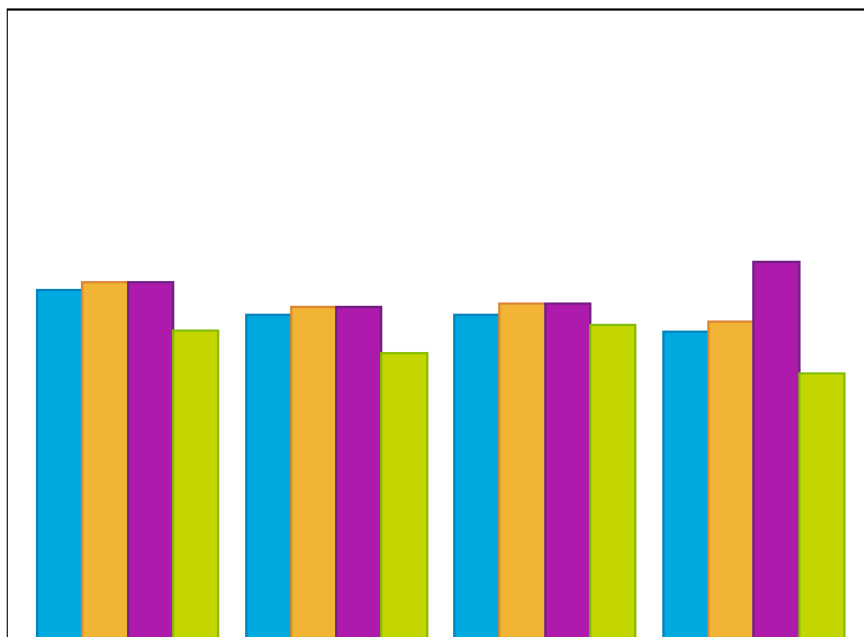


Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu EMA 2016

W celu potwierdzenia, iż dawka podtrzymująca ADA (40 mg co 2 tyg.) jest właściwa dla wszystkich chorych w wieku od 12 r.ż. o masie ciała ≥ 30 kg, Wnioskodawca porównał przewidywaną częstość występowania odpowiedzi HiSCR w grupie młodzieży w podgrupach wydzielonych zależnie od masy ciała po zastosowaniu różnych schematów dawkowania ADA. Jak wskazano na poniższym Rysunku przewidywana częstość występowania odpowiedzi HiSCR była porównywalna między poszczególnymi podgrupami wyodrębnionymi ze względu na masę ciała po zastosowaniu ADA w dawce 80 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tyg. od 1. tygodnia oraz względem podgrup wyodrębnionych dla osób dorosłych. Na podstawie tych danych uznano iż wskazany schemat dawkowania jest właściwy dla całej populacji chorych na HS od 12 r.ż.

Rysunek 3.

Symulacja dotycząca częstości występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży chorej na HS i obserwowana w populacji osób dorosłych w poszczególnych kategoriach wagowych



* przewidywana częstość odpowiedzi HiSCR u młodzieży z HS po zastosowaniu ADA w dawce 40 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tyg. od 1. tyg. (niebieskie słupki), 80 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tyg. od 1. tyg. (pomarańczowe słupki), 80 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tyg. od 1. tyg. (dla chorych < 90 kg) lub 40 mg co tydz. (dla chorych ≥ 90 kg) od 1. tyg. (fioletowe słupki) i obserwowana częstość występowania odpowiedzi HiSCR u dorosłych uczestniczących w badaniach III fazy otrzymujących ADA w dawce 160 mg w tyg. 0, 80 mg w tyg. 2 i 40 mg co tydz. od 4. tyg. (zielone słupki)

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu EMA 2016

W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że profil bezpieczeństwa ADA w leczeniu HS nie różni się od obserwowanego dla innych wskazań, z wyjątkiem częstszego raportowania HS jako zdarzenia niepożądanego. Profil bezpieczeństwa ADA jest dobrze ustalony w oparciu o liczne badania kliniczne i dane otrzymane po wprowadzeniu leku do obrotu. Jak podkreślono w dokumencie EMA, lek Humira® może być stosowany już od 2 r.ż., więc istnieje doświadczenie w stosowaniu ADA u młodzieży. Wskazano także iż wnioskowana populacja (12-17 r.ż.) nie jest zbyt młodą grupą, więc nie oczekuje się by w zakresie bezpieczeństwa stosowania ADA różniła się ona znacznie względem osób dorosłych. Profil bezpieczeństwa ADA w rozpatrywanym schemacie dawkowania w populacji młodzieży z HS został uznany za akceptowalny w opinii CHMP.

W opinii CHMP uznano, iż stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Humira® w populacji chorych na HS od 12 r.ż. jest pozytywny. W związku z powyższym EMA wydała zgodę na rozszerzenie wskazania dla leku Humira®.

3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie [REDACTED] oraz z dokumentu *EMA 2015* i dokumentu *EMA 2016*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]

	[REDACTED]
	[REDACTED].
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]

	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED] 51.
⊕	[REDACTED] 52.

51 [REDACTED]

52 [REDACTED]

3.16.1. Ocena na podstawie dokumentów EMA

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2016*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Humira® należą:

- ⊕ ciężkie zakażenia obejmujące zapalenie uchyłka i zakażenia oportunistyczne, np. inwazyjne infekcje grzybicze, infekcje pasożytnicze, legionellozę i gruźlicę;
- ⊕ reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- ⊕ zapalenie trzustki;
- ⊕ chłoniak;
- ⊕ chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy;
- ⊕ białaczka;
- ⊕ rak skóry inny niż czerniak;
- ⊕ czerniak;
- ⊕ rak komórek Merkel (rak neuroendokrynnny skóry);
- ⊕ zaburzenia demielinizacyjne (w tym stwardnienie rozsiane, Zespół Guillaina-Barrego i zapalenie nerwu wzrokowego);
- ⊕ reakcje immunologiczne (w tym reakcje toczniowe i reakcje alergiczne);
- ⊕ sarkoidoza;
- ⊕ niewydolność serca;
- ⊕ zawał mięśnia sercowego;
- ⊕ udar;
- ⊕ choroba śródmiąższowa płuc;
- ⊕ zatorowość płucna;
- ⊕ skórne zapalenie naczyń;
- ⊕ zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy;
- ⊕ pogorszenie i nowy początek łuszczycy;
- ⊕ zaburzenia hematologiczne;
- ⊕ perforacja jelit;
- ⊕ zwężenie jelitowe w chorobie Crohna;
- ⊕ niewydolność wątroby i inne zaburzenia wątroby;
podwyższone stężenie AIAT;
- ⊕ autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- ⊕ błędy związane z podaniem leku i niewłaściwe administrowanie.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2016*:

- ⊕ inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem chłoniaka, białaczki, raka skóry innego niż czerniaka i czerniaka);
- ⊕ zapalenie naczyń (inne niż skórne);
- ⊕ postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia;
- ⊕ zespół odwracalnej tylnej encefalopatii;
- ⊕ stwardnienie zanikowe boczne;
- ⊕ gruczolakorak okrężnicy u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
- ⊕ zakażenia u niemowląt narażonych na adalimumab w macicy;
- ⊕ błędy związane z podaniem leku we fiolce u dzieci;
- ⊕ stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Brak jest dokładnych danych na temat stosowania leku m.in. u kobiet w ciąży lub karmiących, długookresowego bezpieczeństwa u dorosłych chorych na HS oraz chorych na zapalenie błony naczyniowej oka oraz bezpieczeństwa stosowania leku u chorych z zaburzeniami w obrębie układu odpornościowego wynikającymi z zaburzeń podstawowych (np. cukrzycy, niewydolności nerek lub wątroby, zakażenie HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności) lub nadużywania alkoholu) lub z powodu terapii (chemioterapia, leki przeciwdziałające odrzuceniu przeszczepu).

W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku, dotyczącym oceny adalimumabu u dorosłych chorych na HS, wskazano iż istotną klinicznie skuteczność ADA w leczeniu HS wykazano w 2 badaniach klinicznych III fazy i badaniu II fazy. HS może być ciężką, wyniszczającą chorobą. Brak jest obecnie dostępu do aktywnych terapii zarejestrowanych w leczeniu HS, dlatego też niezaspokojona potrzeba lecznicza w tym wskazaniu jest duża. W programie badawczym dla leku Humira® zastosowano nowy pierwszorzędowy punkt końcowy (HiSCR). Dane obserwowane dla pierwszorzędowego punktu końcowego i pozostałych punktów końcowych wskazują na klinicznie znaczący wpływ ADA. Co więcej w badaniach wykazano korzystny wpływ ADA na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych. Adalimumab zarejestrowany jest od ponad 10 lat i stosowany w leczeniu wielu chorób układu autoimmunologicznego. Profil bezpieczeństwa tego leku jest dobrze poznany. Schemat dawkowania adalimumabu w leczeniu HS jest intensywny, ale nie wykazano by profil bezpieczeństwa leku w tym wskazaniu różnił się istotnie od wykazanych w innych wskazaniach. Co więcej w dokumencie EMA podkreślono, iż w tym wskazaniu uzasadniona

jest potrzeba stosowania wyższej dawki podtrzymującej. Jednocześnie wskazano, iż profil bezpieczeństwa ADA jest złożony i z uwagi na możliwe zagrożenia długotrwałe leczenie HS może nie być uzasadnione we wszystkich przypadkach. Zostało to jasno podkreślone w *ChPL Humira®* gdzie wskazano, iż pracownicy służby zdrowia powinni okresowo oceniać stosunek korzyści do ryzyka dla długotrwałej terapii lekiem Humira®. W dodatku w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, zasadność kontynuowania terapii dłużej niż 12 tygodni powinna podlegać ocenie.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku uznano, iż **stosunek korzyści do ryzyka dla leku Humira® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS, jest pozytywny.**

W dokumencie wydanym przez EMA w 2016 roku, dotyczącym rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w leczeniu HS o grupę chorych od 12 roku życia, wskazano iż wniosek oparto o ekstrapolację danych gdyż brak jest danych klinicznych dla rozpatrywanej populacji chorych. Stosowanie modelowania farmakokinetycznego i farmakodynamicznego w celu umożliwienia rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w rozpatrywanej populacji chorych, uznano za najlepszą dostępną opcję, biorąc pod uwagę małą częstość występowania HS u młodzieży oraz fakt iż mało jest dobrze przebadanych terapii w leczeniu HS. Postępowanie to jest także zgodne z planem badawczym dla leku Humira® w populacji pediatrycznej.

Aby zapobiec ryzyku przedawkowania, podmiot odpowiedzialny zaproponował u młodzieży stosowanie leku w dawce początkowej wynoszącej 80 mg. Podmiot odpowiedzialny zaproponował również wprowadzenie możliwości zwiększenia dawki podtrzymującej do 40 mg co tydzień w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. Ten schemat dawkowania został uznany za satysfakcjonujący przez CHMP.

Dla rozpatrywanej grupy chorych nie przewiduje się nowych, specyficznych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii, a stosowanie dawkowania nasycającego i podanie leku co tydzień (jeśli to konieczne) jest poparte danymi dla innych wskazań. Lek Humira® może być stosowany już od 2. roku życia w przypadku innych wskazań, a więc istnieje doświadczenie ze stosowaniem analizowanej interwencji wśród chorych w wieku 12-17 r.ż. Rozpatrywana populacja nie jest także zbyt młoda więc nie oczekuje się by wyniki dla tej grupy

różniły się znacząco od danych dla osób dorosłych. W dodatku brak jest związku między dawką ADA a profilem bezpieczeństwa terapii.

W związku z tym, w opinii CHMP stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Humira® w populacji chorych na HS od 12. roku życia, uznano za pozytywny.

3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ *ChPL Humira®*;
- ⊕ dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC;
- ⊕ *FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018*;
- ⊕ komunikat *URPLW MiPB 2008*;
- ⊕ 19 komunikatów PRAC⁵³.

3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 19 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do adalimumabu. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych informacje o możliwym nasileniu objawów zapalenia skórno-mięśniowego oraz uzupełnienia wynikające z odnotowanych przypadków pominięcia dawki leku na skutek nieprawidłowego działania urządzeń służących do wstrzykiwania zostały, zgodnie z zaleceniem Komitetu, zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Humira®.

PRAC 2018

W dokumencie wskazano na odnotowanie sygnałów o ryzyku wystąpienia chłoniaka u chorych z chorobą zapalną jelit, stosujących m.in. adalimumab. Jak podkreślono w komunikacie PRAC informacje na temat ryzyka rozwoju chłoniaka są już zawarte w *ChPL Humira®*, ale zagrożenie to należy nadal monitorować.

⁵³ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

W komunikacie wskazano także na sygnały dotyczące wystąpienia rogowacenia liszajowatego.

PRAC 2017

W dokumencie wskazano że w oparciu o przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka dla leku Humira® w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Niemniej jednak ChPL powinna zostać zaktualizowana by zawierała stwierdzenie, że reakcje alergiczne dla tego leku mogą w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W następnym raporcie PSUR, podmiot odpowiedzialny powinien także uwzględnić szereg kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tym skumulowany przegląd wszystkich przypadków zapalenia szpiku i przegląd zdarzeń związanych z biegunką oraz ocenić czy wymagana jest aktualizacja ChPL.

PRAC 2016a i PRAC 2016b

W dokumentach wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania kłębuszkowego zapalenia nerek podczas stosowania adalimumabu. W wyniku oceny dostępnych danych dla produktu Humira® stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem kłębuszkowego zapalenia nerek. Nie zalecono podejmowania dodatkowych czynności związanych z w/w zgłoszeniem (w tym konieczności aktualizacji ChPL).

PRAC 2016c i PRAC 2016d

W dokumentach PRAC 2016c i PRAC 2016d wskazano na potrzebę wykonania wnikliwej zbiorczej analizy przypadków wystąpienia ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (Zespół Sweet'a) u chorych stosujących adalimumab. Odnotowano 5 przypadków ustąpienia objawów zespołu Sweet'a po zaprzestaniu podawania adalimumabu oraz jeden przypadek nawrotu objawów po wznowieniu terapii. W związku z powyższym komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 90 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej związanych ze stosowaniem ADA. W raporcie powinien zostać uwzględniony przegląd przypadków odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypadków z badań klinicznych oraz dostępnych danych literaturowych, a także w miarę możliwości dane dotyczące skutków zaprzestania oraz wznowienia terapii. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić

analizę możliwych związków przyczynowo-skutkowych oraz zaproponować prawdopodobny mechanizm w/w oddziaływania. Podmiot odpowiedzialny powinien także rozważyć potrzebę skorygowania informacji dotyczących produktu oraz złożyć odpowiednią propozycję zmiany w ChPL Humira®.

PRAC 2016e i PRAC 2015a

W dokumentach PRAC 2016e i PRAC 2015a komitet ocenił dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w związku ze zgłoszeniem przypadków wystąpienia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej. Ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem niedokrwistości autoimmunohemolitycznej nie wymaga się podejmowania dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny, jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do w/w zgłoszenia.

PRAC 2015a, PRAC 2015b, PRAC 2015c

W dokumentach PRAC z 2015 roku wskazano na możliwość występowania drgawek w trakcie stosowania adalimumabu. Na podstawie analizy przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych literaturowych oraz danych pochodzących z badań klinicznych oraz zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu komitet stwierdził brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem zdarzenia. W związku z tym nie jest wymagane podejmowanie dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny.

PRAC 2014 i PRAC 2013a

W dokumentach oceniono przedstawione przez podmiot odpowiedzialny odpowiedzi w sprawie zgłoszonych przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń służących do wstrzykiwania. Nieprawidłowość działania urządzeń służących do wstrzykiwania występowała ogółem bardzo rzadko (0,05% – 0,1% zgłoszeń). Komitet zwrócił uwagę, że podmiot odpowiedzialny podjął skuteczne próby poprawienia funkcjonowania urządzenia, a także dysponuje odpowiednią procedurą rozpatrywania tego typu zgłoszeń, jednakże zalecił przedstawienie wyjaśnień odnośnie szczegółowej procedury wymiany wadliwie funkcjonującego urządzenia. W szczególności wskazano, iż należy przedstawić w treści ulotki produktu leczniczego szczegółowe wyjaśnienie roli wskaźnika umieszczonego na

urządzeniu, który służy do określenia wielkości przyjętej dawki i w przypadku niewłaściwego działania urządzenia pozwoli użytkownikowi zdecydować o ewentualnej konieczności ponownego podania leku. W związku z powyższym Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni odpowiednią propozycję zmiany w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego, uwzględniającej postępowanie w przypadku stwierdzonej wadliwości urządzenia oraz wyjaśnienie w jaki sposób ta informacja zostanie przekazana użytkownikom. Dodatkowo Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR wraz z informacją dotyczącą częstości jego występowania w przeliczeniu na wielkość sprzedaży.

PRAC 2013b i PRAC 2013c

W dokumentach Komisja oceniła dostępne dane dotyczące odnotowanych przypadkach występowania glejaka oraz innych nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu adalimumabem. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób w populacji ogólnej Komisja podkreśliła trudność oceny tego zdarzenia w populacji wyodrębnionej na podstawie badań klinicznych czy rejestrów chorych. Jednocześnie zaznaczono, że szacunkowo częstość występowania przypadków glejaka oraz nowotworów mózgu u chorych stosujących adalimumab nie jest większa niż w populacji ogólnej. Dodatkowo nie jest prawdopodobne oddziaływanie adalimumabu na mózg ze względu na rozmiar cząsteczki leku, uniemożliwiający jej przekroczenie bariery krew-mózg. W związku z brakiem dostatecznych dowodów wskazujących na bezpośredni związek wystąpienia nowotworów mózgu ze stosowaniem adalimumabu zalecono podmiotowi odpowiedzialnemu dalsze monitorowanie bezpieczeństwa i odniesienie się do w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR.

PRAC 2013d

W dokumencie wskazano na występowanie przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) związanego ze stosowaniem adalimumabu. Komitet wskazał na mechanizm związany z supresją odpowiedzi immunologicznej występującą w odpowiedzi na zaprzestanie przyjmowania inhibitorów TNF-alfa i podkreślił konieczność prowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przypadki występowania zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz określenia czasu, w jakim po odstawieniu adalimumabu pojawiają się pierwsze objawy IRIS. Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR wraz z przeglądem odnotowanych przypadków występowania IRIS podczas leczenia adalimumabem.

PRAC 2013e

W dokumencie PRAC z 2013 wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania wrzodów (w tym owrzodzeń skóry), związanych ze stosowaniem adalimumabu. Zwrócono uwagę na wspólne cechy odnotowanych zdarzeń jak również na fakt, że zgłaszane w przeszłości przez chorych stosujących adalimumab zaburzenia procesu gojenia mogą mieć wpływ na stan chorych z wrzodami. Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ramach następnego okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa przegląd dotyczący przypadków spontanicznie występującej lub nasilającej się choroby wrzodowej u chorych stosujących adalimumab.

PRAC 2013f, PRAC 2012a i PRAC 2012b

W dokumencie PRAC z 2013 i 2012 roku oceniono dane dotyczące występowania zapalenia skórno-mięśniowego w trakcie stosowania adalimumabu. W związku z faktem odnotowania przypadków występowania zapalenia skórno-mięśniowego przed rozpoczęciem terapii adalimumabem stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących, że bezpośrednim powodem występowania zdarzenia było stosowanie adalimumabu. Jednocześnie wskazano na możliwy wpływ adalimumabu na nasilenia objawów istniejącego zapalenia skórno-mięśniowego. Komitet zalecił by podmiot odpowiedzialny złożył w ciągu 60 dni raport dotyczący przypadków pogorszenia objawów zapalenia skórno-mięśniowego, w celu zebrania dowodów jednoznacznie oceniających potencjalny wpływ adalimumabu na występowanie nowych przypadków zapalenia skórno-mięśniowego.

3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2018

W komunikacie FDA 2008 wskazano na przypadki występowania histoplazmozy i innych inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych leczonych inhibitorami TNF oraz zamieszczono informację o wymaganiach FDA co do umieszczenia tych zagrożeń w charakterystykach produktów oraz przekazywania przez producenta informacji o nich, lekarzom przepisującym leki. Zagrożenia te są opisane w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

W komunikacie FDA 2009 wskazano na przypadki występowania białaczki, chłoniaków oraz nowych przypadków łuszczycy u dzieci oraz osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami

TNF (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów). FDA nakazała umieszczenie informacji o tych zagrożeniach w charakterystykach produktów leczniczych zawierających inhibitory TNF. Informacja ta znajduje się w najnowszej wersji *ChPL Humira*®.

W komunikacie *FDA 2011* zamieszczono informację o zaktualizowaniu ChPL całej klasy inhibitorów TNF- α o zapis dotyczący ryzyka wystąpienia zakażenia bakteriami *Legionella* oraz *Listeria*. Informacja ta znajduje się w najnowszej wersji *ChPL Humira*®.

W podcaście *FDA 2013* wskazano na przypadki występowania wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. Informacja o zagrożeniu tym ryzykiem jest zawarta w najnowszej wersji *ChPL Humira*®.

W komunikacie *FDA 2015a* wskazano, że inhibitory TNF tłumią działanie układu immunologicznego poprzez blokowanie aktywności TNF. W najnowszej wersji *ChPL Humira*® znajduje się informacja o działaniu immunosupresyjnym ADA.

Zgodnie z komunikatem *FDA 2015b*, poprzez system raportowania zdarzeń niepożądanych wykryto nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące zaburzeń systemu nerwowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. W najnowszej wersji *ChPL Humira*® zamieszczone są informacje o tych zagrożeniach.

FDA 2018

W dokumencie FDA wydanym w 2018 roku wskazano na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń które mogą prowadzić do zgonu lub hospitalizacji w czasie stosowania adalimumabu. Do zakażeń tych zaliczono gruźlicę, posocznicę bakteryjną, inwazyjne zakażenie grzybicze oraz zakażenia wywołane innymi patogenami oportunistycznymi. Stosowanie adalimumabu należy przerwać, jeśli u chorego w czasie leczenia dojdzie do rozwoju ciężkiego zakażenia lub posocznicy. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy wykonać badanie na obecność utajonej gruźlicy – jeśli wynik badania jest dodatni, należy wdrożyć leczenie przeciwgruźlicze. W czasie leczenia należy monitorować wszystkich chorych w kierunku objawów gruźlicy. Wskazano również na przypadki występowania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w tym powodujących śmierć chorego, u dzieci i osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami TNF, w tym produktem leczniczym Humira®. Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego występujące u chorych leczonych inhibitorami TNF, w tym produktem

lecznym Humira®. W przypadkach tych występował agresywny przebieg choroby zakończony śmiercią. Większość z przypadków odnotowano u chorych na chorobę Crohna lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Większość z nich zaobserwowano także u dzieci płci męskiej i chłopców w wieku dojrzewania. Niemal wszyscy ci chorzy przyjmowali azatioprynę lub 6-merkaptopurynę (6-MP) równocześnie z inhibitorem TNF w czasie diagnozy lub przed nią. Niepewnym jest, czy wystąpienie wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego związane jest ze stosowaniem inhibitora TNF czy ze stosowaniem inhibitora TNF w skojarzeniu z tymi immunosupresantami.

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2018 roku zamieszczono informacje, że stosowanie adalimumabu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie zakażenia

U chorych stosujących adalimumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń dotyczących różnych układów narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. U chorych stosujących leki TNF-alfa odnotowano zakażenia oportunistyczne (często o charakterze wieloogniskowym), wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy, pasożyty oraz inne oportunistyczne patogeny wywołujące m.in. aspergiliozę, kandydozę, histoplazmozę, listeriozę, pneumocytosę czy gruźlicę.

Leczenia adalimumabem nie należy rozpoczynać u chorych z aktywnym zakażeniem, w tym zakażeniem o charakterze miejscowym. Chorzy w wieku powyżej 65 r.ż. oraz z innymi schorzeniami towarzyszącymi lub chorzy przyjmujący jednocześnie leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy czy metotreksat) są narażeni w większym stopniu na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem należy ocenić potencjalne korzyści oraz ryzyko stosowania adalimumabu u chorych m.in. z trwałymi lub nawracającymi zakażeniami, z występującymi oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie, z predyspozycjami lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń, narażonych na gruźlicę, przebywających na terenach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic.

W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia lub posocznicy należy przerwać stosowanie adalimumabu. Jeśli w trakcie terapii u chorego wystąpi nowe zakażenie należy wykonać niezbędne badania i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze.

Gruźlica

U chorych otrzymujących adalimumab raportowano o przypadkach gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę, również u chorych otrzymujących w przeszłości leczenie przeciwgruźlicze. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia obecności zarówno czynnej, jak i utajonej gruźlicy. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. W celu oceny zasadności rozpoczynania terapii przeciwgruźliczej wskazane jest konsultowanie indywidualnych przypadków z odpowiednim specjalistą.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

U chorych ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczone nowotwory skóry należy ostrożnie rozważyć rozpoczęcie stosowania leków TNF-alfa lub kontynuację stosowania u chorych ze zdiagnozowanymi innymi nowotworami.

W kontrolowanej części badań klinicznych inhibitorów TNF, w tym adalimumabu zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych u chorych otrzymujących terapię inhibitorami TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. W trakcie kontrolowanej części 39 międzynarodowych badań klinicznych przeprowadzonych dla adalimumabu wśród m.in. chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Leśniowskiego-Crohna, łuszczycę, ropnie mnogie pach oraz zapalenie błony naczyniowej oka, podstawnokomórkowe oraz kolczystokomórkowe nowotwory skóry (inne niż czerniak) obserwowano wśród 7 973 chorych otrzymujących adalimumab z częstością wynoszącą 0,7 (95% CI: 0,48; 1,03) na 100 pacjentolat w porównaniu z 0,7 (95% CI: 0,41; 1,17) na 100 pacjentolat wśród 4 848 chorych otrzymujących placebo (mediana czasu trwania leczenia 4 miesiące). W międzynarodowych kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dla adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych, poza chłoniakiem i nowotworami skóry innymi niż czerniak najczęściej występowały rak piersi, jelita grubego, prostaty, płuc oraz czerniak. Częstość występowania nowotworów nie różniła się w znaczący sposób wśród uczestników badań klinicznych i w populacji ogólnej.

Nowotwory skóry inne niż czerniak występowały wśród chorych leczonych adalimumabem z częstością 0,8 (95% CI: 0,52; 1,09) na 100 pacjentolat w porównaniu do 0,2 (95% CI: 0,10;

0,59) na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą fotochemioterapią klasyczną z wykorzystaniem doustnych psoralenów, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem.

W kontrolowanej części 39 przeprowadzonych dla adalimumabu badań klinicznych częstość występowania chłoniaków u dorosłych chorych otrzymujących inhibitory TNF była większa w porównaniu do grupy kontrolnej (2 i 1 przypadek odpowiednio w grupie 7 973 chorych otrzymujących adalimumab oraz 4 848 chorych z grupy kontrolnej). Na podstawie badań klinicznych kontrolowanych i niekontrolowanych, gdzie mediana czasu leczenia chorych wynosiła około 0,7 lat (24 605 chorych, 40 215 pacjentolat) częstość występowania chłoniaka w grupie otrzymującej adalimumab wynosiła odpowiednio 0,11 na 100 pacjentolat, co stanowi wartość około trzykrotnie wyższą niż w populacji ogólnej. Jednakże należy podkreślić, że uczestnicy badania leczeni na różne choroby o podłożu zapalnym, przyjmujący długotrwale leki immunosupresyjne stanowią grupę zwiększonego ryzyka w porównaniu do populacji ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych inhibitorami TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych inhibitorem TNF.

Nowotwory złośliwe, w tym prowadzące do zgonu zgłaszano także wśród dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych stosujących leki z grupy blokerów TNF. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. Nowotwory występowały po 30 miesiącach terapii (mediana) a większość chorych stosowała także leki immunosupresyjne.

Reakcje nadwrażliwości

W związku z przyjmowaniem adalimumabu obserwowano przypadki anafilaksji oraz obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (w tym wysypki, pokrzywki, reakcji anafilaktycznej oraz innych alergicznych objawów polekowych).

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących inhibitory TNF, w tym adalimumab, może wzrastać ryzyko reaktywacji zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Większość odnotowanych przypadków występowała u chorych jednocześnie przyjmujących inne leki wpływające na układ immunologiczny, które mogły przyczynić się do wystąpienia reaktywacji HBV. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się ostrożność w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia adalimumabem. Nie istnieją dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności zapobiegania reaktywacji HBV podczas jednoczesnego stosowania leków TNF-alfa oraz przeciwwirusowych. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy przerwać leczenie adalimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego. Bezpieczeństwo wznowienia terapii inhibitorami TNF po wystąpieniu reaktywacji HBV nie zostało zbadane, dlatego też przy podejmowaniu decyzji o wznowieniu leczenia adalimumabem u takich chorych należy zachować szczególną ostrożność, wdrażając szczegółowe monitorowanie stanu zdrowia chorych.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie leków-anty TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. W przypadku wystąpienia zaburzeń demielinizacyjnych w trakcie leczenia należy przerwać leczenie adalimumabem. Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego a zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka nie jest znany.

Reakcje hematologiczne

Odnotowano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrazję krwi lub zakażenia (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Równoczesne podawanie anakinry lub abataceptu oraz inhibitora TNF

Nie zaleca się jednoczesnego podawania adalimumabu i anakinry, gdyż równoczesne podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia i neutropenii.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania adalimumabu i abataceptu, gdyż równoczesne podawanie tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia.

Zastoinowa niewydolność serca

Zgłaszano występowanie nowych przypadków lub nasilenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca, a w badaniach klinicznych odnotowano wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca stosujących inhibitory TNF. Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca zaobserwowano także u chorych przyjmujących adalimumab. Należy zachować ostrożność oraz prowadzić dokładne monitorowanie u chorych z niewydolnością serca, którym podawany jest adalimumab.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał i rzadko wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny należy przerwać leczenie.

Szczepienia

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Do najcięższych działań niepożądanych należą ciężkie zakażenia i nowotwory złośliwe.

W badaniach klinicznych dla produktu leczniczego Humira® najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była reakcja związana z wlewem (rumień i/lub świąd, krwotok, ból lub obrzęk), która wystąpiła u 20% chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do 14% wśród otrzymujących placebo. Większość przypadków określono jako łagodne i niepowodujące przerwania terapii.

Zakażenia

W części z grupą kontrolną spośród 39 badań klinicznych, wśród dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, łuszczycę, HS oraz zapalenie błony naczyniowej oka, otrzymujących adalimumab (7 973) lub placebo (4 848), odnotowano występowanie ciężkich zakażeń (w tym: m.in. zapalenie płuc, zakaźne zapalenie stawów, zakażenia pooperacyjne, zapalenie tkanki łącznej zapalenie uchyłków i odmiedniczkowe zapalenie nerek) z częstością odpowiednio 4,3/100 pacjentolat vs 2,9/100 pacjentolat.

Gruźlica i zakażenia oportunistyczne

W grupie 24 605 chorych przyjmujących adalimumab w ramach 52 ogólnoswiatowych badań z lub bez grupy kontrolnej dotyczących RZS, ŁZS, choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, łuszczycy, HS oraz zapalenie błony naczyniowej oka częstość występowania aktywnej gruźlicy wynosiła 0,20/100 pacjentolat. W podgrupie 10 113 amerykańskich i kanadyjskich chorych przyjmujących produkt leczniczy Humira® częstość występowania aktywnej gruźlicy wynosiła 0,05/100 pacjentolat. W raportach występowała gruźlica prosówkowa, limfatyczna, otrzewnej i płuc. Większość przypadków gruźlicy miała miejsce w ciągu 8 miesięcy od rozpoczęcia terapii i może obrazować nawrót lub utajoną chorobę. Przypadki ciężkich zakażeń oportunistycznych raportowano z częstością 0,05/100 pacjentolat. Część przypadków gruźlicy i ciężkich zakażeń zakończyła się zgonem chorego.

Autoprzeciwiactwa

W badaniach u chorych na RZS, 12% chorych leczonych adalimumabem i 7% chorych przyjmujących placebo, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli negatywne miano przeciwciał uzyskało pozytywne miano w 24.-tym tygodniu. U dwóch z 3 046 chorych leczonych adalimumabem rozwinęły się objawy kliniczne sugerujące nowe wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Poprawa stanu chorych nastąpiła po przerwaniu terapii. U żadnego z chorych nie wystąpiła nefropatia toczniowa czy objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym. Długoterminowy wpływ leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany.

Wzrost poziomu enzymów wątrobowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu u chorych na HS, trwających od 12 do 16 tygodni, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej ≥ 3 x górna granica normy odnotowano u 0,3% chorych stosujących ADA oraz u 0,6% chorych z grupy kontrolnej.

Immunogenność

Powstanie przeciwciał anti-ADA mierzono dwukrotnie w badaniach klinicznych u chorych na HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. W pierwotnej ocenie przeciwiactwa odnotowano u 6,5% chorych stosujących ADA. W przypadku chorych którzy przegrali stosowanie ADA na 24 tygodnie i u których stężenie ADA w surowicy spadło do poziomu poniżej 2 mikrogramów/ml, wskaźnik immunogenności wynosił 28%. W drugim pomiarze, przeciwiactwa mogły zostać zmierzone u 61% chorych na HS. Nie odnotowano związku między powstaniem przeciwciał a bezpieczeństwem leczenia. Generalnie obecność przeciwciał jest związana z redukcją stężenia ADA w surowicy.

Badania kliniczne u chorych na HS

Analizowano dane dla 727 chorych na HS przyjmujących produkt leczniczy Humira® w ramach 3 badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz 1 otwartego badania w fazie przedłużonej. Profil bezpieczeństwa leku był spójny w rozpatrywanej populacji chorych ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira®. Zaostrzenie HS definiowano jako wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 25% i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 2. względem wartości na początku badania. Odnotowano je u 22 (22%) chorych, którzy przegrali stosowanie leku po pierwszej ocenie skuteczności w 2 badaniach klinicznych.

Zdarzenia niepożądane raportowane po dopuszczeniu produktu na rynek

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano podczas stosowania produktu leczniczego Humira® po wprowadzeniu go na rynek. Ze względu na to, że zdarzenia te są raportowane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze możliwe jest wiarygodne określenie częstości występowania lub związku z ekspozycją na adalimumab.

- ⊕ zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zapalenie uchyłków, perforacja jelita grubego, w tym perforacje związane z zapaleniem uchyłków i perforacje wyrostka robaczkowego związane z zapaleniem wyrostka robaczkowego, zapalenie trzustki;
- ⊕ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka;
- ⊕ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby;
- ⊕ zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza;
- ⊕ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkel (rak neuroendokryny skóry);
- ⊕ zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia związane z demielinizacją (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré'a), udar;
- ⊕ zaburzenia układu oddechowego: śródmiąższowa choroba płuc, w tym zwłóknienie płuc, zatorowość płucna;
- ⊕ reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry, rumień wielopostaciowy, nowa lub nasilająca się łuszczyca (wszystkie podrodziny, w tym krostkowa i krostkowa stóp i dłoni), łysienie;
- ⊕ zaburzenia naczyń krwionośnych: ogólnoustrojowe zapalenie naczyń, zakrzepica żył głębokich.

3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.17.3.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zakażenia

Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem leczniczym Humira® nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U chorych narażonych na gruźlicę i chorych, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Humira®.

Chorych, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie leku Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu leczniczego Humira® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego

wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta”. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub osób z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira®.

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Humira®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania leku Humira®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem leczniczym Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu leczniczego Humira® ponownie rozwinęła się gruźlica.

Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira®. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U chorych, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt leczniczy Humira®, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira®, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu leczniczego Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo.

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu

nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu leczniczego Humira®, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Humira® rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Humira®. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu leczniczego Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira® i rozpocząć właściwe leczenie.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z

immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu leczniczego Humira® wystąpiły u młodych dorosłych chorych leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu leczniczego Humira®. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®.

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie produktem leczniczym Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u tych chorych. Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Humira®. U chorych leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla. W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, chorych z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem

jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu leczniczego Humira® zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym lek Humira® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira®. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt

lecznicy Humira® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA⁵⁴). Lek Humira® jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Humira® u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy) jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs⁵⁵ lub inhibitorów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym inhibitorem TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi inhibitorami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi inhibitorami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu

⁵⁴ ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

⁵⁵ ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

chirurgicznego w okresie leczenia adalimumabem, należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt leczniczy Humira® nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Stosowanie u chorych w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem chorych powyżej 65 r.ż. (3,7%) była większa niż u chorych poniżej 65 r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

3.17.3.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Produkt leczniczy Humira® badano u 9 506 chorych w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli chorzy 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 chorzy 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, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka.

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® oraz 3 801 chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych

metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla chorych przyjmujących produkt leczniczy Humira® i 5,4% dla chorych z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu leczniczego Humira®. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak lek Humira®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem leku Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

Tabela 75.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	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) (ICD-10 ⁵⁶ : J00-J06) [^]	Bardzo często
	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹⁾	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
	Chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często
	białaczka ¹⁾	Rzadko
	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹⁾ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość (ICD-10: D72)	Bardzo często
	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
	Samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
	Pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, alergię (w tym alergię sezonową)	Często
	Sarkoidoza ¹⁾ , zapalenie naczyń	Niezbyt często
	Anafilaksja ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10: E75)	Bardzo często
	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często

⁵⁶ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy (ICD-10: G44)	Bardzo często
	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
	Udar mózgu ¹⁾ , drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często
	Stwardnienie rozlane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
	Podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
	Głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachycardia	Często
	Zawał mięśnia sercowego ¹⁾ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
	Zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwawk	Często
	Tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma, duszność, kaszel	Często
	Zator tętnicy płucnej ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾	Niezbyt często
	Zwłóknienie płuc ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha (ICD-10: R10), nudności i wymioty (ICD-10: R11)	Bardzo często
	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często
	Perforacja jelita ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74)	Bardzo często
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B1), autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹⁾	Rzadko
	Niewydolność wątroby ¹⁾	Częstość nieznana
	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka) (ICD-10: R74)	Bardzo często

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹⁾ , świąd	Często
	Poty nocne, blizna	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczyńioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾ liszajowate zmiany skórne ¹⁾	Rzadko
	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M00-M99)	Bardzo często
	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
	Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
	Zespół toczniopodobny ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	Często
	Oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10: T80)	Bardzo często
	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹⁾	Często
	Zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zaburzenia gojenia	Często

* w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹⁾ w tym dane z doniesień spontanicznych

^kody ICD-10 podano jedynie dla zdarzeń występujących bardzo często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [ChPL Humira®] oraz *Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [Klasyfikacja ICD-10]

Profil bezpieczeństwa u chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych produktem leczniczym Humira® raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa leku Humira®.

3.17.3.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% chorych leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 7,2% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® oraz 1,46 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość chorych kontynuowała stosowanie produktu leczniczego Humira® po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® i 0,03 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu leczniczego Humira® u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych leku Humira® u dorosłych trwających co najmniej 12 tygodni, u chorych z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową

spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjento-lat u 5 291 chorych leczonych produktem leczniczym Humira® w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjento-lat u 3 444 chorych z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® oraz 3,8 miesiąca u chorych z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1000 pacjento-lat u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjento-lat u chorych z grup kontrolnych.

Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjento-lat u chorych leczonych lekiem Humira® i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u chorych z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjento-lat u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjento-lat

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

Autoprzeciwičila

Próbki surowicy chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwičila. W tych badaniach klinicznych, u 11,9% chorych leczonych produktem leczniczym Humira® i u 8,1% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwičila przeciwdrdrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Humira®, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu leczniczego Humira® (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12 do 16 tygodnia zwiększenie aktywności AIAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% chorych leczonych produktem leczniczym Humira® i 0,6% chorych leczonych produktem porównawczym.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach chorzy ze zwiększoną aktywnością aminotrasferazy alaninowej nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLW MiPB 2008

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008. Wysoki stopień zjadliwości tego nowotworu implikuje niekorzystne rokowanie. Dwóch z 3 chorych przyjmowało jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu współistniejącej choroby zapalnej jelit, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego związku wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego ze stosowaniem adalimumabu. W przypadku wystąpienia u chorych leczonych adalimumabem objawów chłoniaków oraz/lub hepatosplenomegalii z lub bez uogólnionego powiększenia obwodowych węzłów chłonnych lub istotnej limfocytozy w krwi obwodowej należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Zgodnie z zapowiedzią zawartą w treści komunikatu stosowne ostrzeżenie w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka zostało zamieszczone w ChPL oraz ulotce dla chorego.

3.17.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do listopada 2018 roku.

Tabela 76.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	15 011
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 660

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 499
Zaburzenia układu immunologicznego	2 275
Zaburzenia endokrynologiczne	349
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 827
Zaburzenia psychiczne	2 262
Zaburzenia układu nerwowego	7 182
Zaburzenia w obrębie oka	2 018
Zaburzenia ucha i błędnika	680
Zaburzenia serca	3 037
Zaburzenia naczyniowe	2 674
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 987
Zaburzenia żołądka i jelit	9 016
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 610
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8 550
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10 199
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 787
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	886
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	822
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	321
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	17 284
Badania diagnostyczne	6 634
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 460
Uwarunkowania społeczne	740
Procedury medyczne i chirurgiczne	2 891
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	506

Łącznie odnotowano 120 167 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących adalimumab najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

3.17.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	87 675
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16 132
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7 066
Zaburzenia układu immunologicznego	7 906
Zaburzenia endokrynologiczne	1 265
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10 268
Zaburzenia psychiczne	16 848
Zaburzenia układu nerwowego	49 028
Zaburzenia w obrębie oka	10 842
Zaburzenia ucha i błędnika	3 821
Zaburzenia serca	10 344
Zaburzenia naczyniowe	12 163
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	36 699
Zaburzenia żołądka i jelit	69 253
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4 499
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	62 090
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	69 726
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8 086
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2 576

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5 452
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	844
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	205 299
Badania diagnostyczne	33 542
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	62 548
Uwarunkowania społeczne	2 247
Procedury medyczne i chirurgiczne	12 160
Kwestie związane z produktem	12 716

U chorych leczonych adalimumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ część wyników badania *Kimball 2012* i badań *PIONEER I* i *PIONEER II* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane pochodzące z dokumentu *EMA 2015*;
- ⊕ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. Zgodnie z treścią ChPL Humira® skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u chorych w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych chorych z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tych samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji

młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży. Należy także podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dane z dokumentu *EMA 2016*, dotyczącego oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia;

- ⊕ część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- ⊕ dla części wyników nie było możliwe samodzielnie obliczenie przedziałów ufności i istotność statystyczną dla różnic między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- ⊕ część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy *post-hoc*;
- ⊕ dla części wyników przedstawiono analizy w podgrupach chorych. Część podgrup była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności;
- ⊕ w badaniu *Kimball 2012* uczestniczył również niewielki odsetek chorych, u których występował I stopień nasilenia choroby w skali Hurley (HS o łagodnym stopniu nasilenia);
- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej (dla ADA odnaleziono jedynie badanie obserwacyjne, jednoramienne);
- ⊕ w publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono dane jedynie dla badanej interwencji tj. dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (brak jest danych długookresowych dla komparatora). W badaniu *PIONEER OLE* nie zastosowano zaślepienia chorych i badaczy (badanie jednoramienne, otwarte);

- ⊕ z II fazy badań *PIONEER I* i *PIONEER II*, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg co tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie oraz chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*. Dane dla chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC przedstawiono w niniejszym raporcie jedynie w charakterze poglądowym – odstąpiono od wykonywania obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupą kontynuującą stosowanie PLC+BSC a grupą kontynuującą otrzymywanie ADA+BSC z uwagi na powtórzną randomizację chorych do grup w II okresie badania *PIONEER II* oraz zbyt dużą różnicę w liczebności grup (151 vs 51 chorych);
- ⊕ zgodnie z treścią projektu *Programu lekowego leczenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)*, adalimumab może być stosowany u chorych u których stwierdzono obecność czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych definiowane jako występowanie co najmniej 3 ropni i/lub guzów zapalnych i występowanie zmian chorobowych w co najmniej 2 lokalizacjach (co najmniej 1 lokalizacja w II lub III stopniu Hurley) lub nasilenie choroby w skali IHS-4⁵⁷ ≥ 4 , z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie układowe (w tym nieskuteczna ciągła antybiotykoterapia przez co najmniej 90 dni lub ciągła terapia retinoidami przez co najmniej 6 miesięcy). W badaniu *Kimball 2012* uczestniczyli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (co najmniej umiarkowany stopień nasilenia choroby w skali HS-PGA), występujące w co najmniej 2 obszarach anatomicznych, wykazujące brak odpowiedzi lub nietolerancję leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie. W badaniu nie podano szczegółowych informacji czy terapia antybiotykami u chorych uczestniczących w badaniu trwała co najmniej 90 dni, a u niewielkiego odsetka chorych występowała choroba o I stopniu nasilenia w skali Hurley (choroba o łagodnym stopniu nasilenia). Należy jednak podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dla badania *Kimball 2012* także wyniki z publikacji *Kimball 2016a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji chorych z badania *Kimball 2012*, u których AN ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 oraz wyniki z dokumentu *EMA 2015* dla populacji mITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków

⁵⁷ ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* – międzynarodowy system oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych

zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III).

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ADA względem BSC⁵⁸ w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

Skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem BSC oceniono na podstawie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy *PIONEER I* i *PIONEER II* – ocena do 12 tyg. okresu obserwacji (I okres trwania badania *PIONEER I* i *PIONEER II*) oraz randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania II fazy *Kimball 2012* – ocena do 16 tyg. okresu obserwacji.

Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* ocena częstości występowania **odpowiedzi HiSCR** (co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych) po 12 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy. W przypadku oceny w ogólnej populacji chorych, zarówno w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* jak i w analizie zintegrowanej oraz metaanalizie wyników tych badań wykazano, iż odpowiedź HiSCR w czasie 12 tygodni leczenia występowała zdecydowanie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Podobne wyniki wykazano także w przypadku większości analizowanych podgrup chorych. Średni czas trwania odpowiedzi HiSCR w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana) wynosił około 34 dni w grupie stosującej ADA+BSC oraz około 17 dni w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Odotowany czas trwania odpowiedzi w grupie stosującej ADA+BSC może się wydawać dość krótki, ale należy

⁵⁸ W badaniach włączonych do raportu opisywano grupę kontrolną jako PLC, ale w obu grupach chorzy stosowali w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano dla ADA+BSC vs PLC+BSC

zauważyć, iż średni czas trwania odpowiedzi HiSCR oceniano w publikacji *Giamarellos-Bourboulis 2017* jedynie w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badań *PIONEER I* i *PIONEER II*.

W badaniu *Kimball 2012* częstość występowania odpowiedzi HiSCR oceniano w ramach analizy *post-hoc*. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015*, w przypadku ogólnej populacji mITT (tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy), odpowiedź HiSCR odnotowano w czasie 12 tygodni leczenia częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej (odpowiednio około 61% vs 16% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niskie wartości parametru NNT uzyskane dla tego punktu końcowego (tj. ≤ 7), świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu *Kimball 2012* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania po 16 tygodniach leczenia **odpowiedzi klinicznej**, definiowanej jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby **w skali HS-PGA** i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. W przypadku oceny w populacji ogólnej zarówno po 12 tygodniach terapii jak i po 16 tygodniach leczenia, odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA (aktywność choroby: brak, minimalna lub łagodna i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie), występowała zdecydowanie częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Również w przypadku większości rozpatrywanych podgrup także wykazano większą częstość występowania odpowiedzi klinicznej wśród chorych stosujących badaną interwencję niż w przypadku osób otrzymujących PLC+BSC. Niskie wartości parametru NNT uzyskane dla tego punktu końcowego (tj. ≤ 9) świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Korzystny wpływ terapii ADA+BSC wykazano także w odniesieniu do częstości występowania zmiany liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok. W badaniu *Kimball 2012*, *PIONEER I* i *PIONEER II* oceniono częstość występowania **redukcji wskaźnika AN** o co najmniej 50, 75 i 100% względem wartości początkowych. Zarówno w przypadku analizy dla populacji ogólnej jak i w przypadku analizy dla rozpatrywanych podgrup redukcja wskaźnika AN o co najmniej 50, 75 i 100% występowała w analizowanych badaniach częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami były w większości przypadków istotne

statystycznie na korzyść terapii ADA+BSC. Częstość występowania po 12 tygodniach terapii w badaniach *Kimball 2012*, *PIONEER I* i *PIONEER II* **całkowitej eliminacji ropni, guzków zapalnych i sączących się przetok** także była w większości przypadków większa w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej jedynie w przypadku badania *PIONEER II* oraz metaanalizy badań *PIONEER I* i *PIONEER II* dla oceny eliminacji guzków zapalnych.

W czasie 12 tygodni terapii co najmniej 1 **zaostrenie objawów choroby** (wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 25% i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej 2. względem wartości na początku badania) odnotowano w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej (odpowiednio 13,7% i 11,0% chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*) niż w przypadku chorych stosujących PLC+BSC (około 36% i 35% chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*). Różnica między grupami zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla badań *PIONEER I* i *PIONEER II*, jak i w przypadku metaanalizy wyników tych badań, była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT (tj. wynosząca 5), świadczy o dużej sile badanej interwencji. Co ważne średni czas trwania zaostrenia choroby w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* był zdecydowanie krótszy w grupie badanej niż kontrolnej (wynosił odpowiednio około 19 i 32 dni). Na podstawie danych wskazanych przez autorów publikacji można stwierdzić, iż w obu analizowanych badaniach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA+BSC.

Zmodyfikowana skala Sartoriusa jest narzędziem oceny aktywności choroby na podstawie oceny liczby zajętych obszarów anatomicznych, liczby oraz rodzaju zmian, rozległości zmian chorobowych oraz stopnia nasilenia w skali Hurley. Średnia zmiana **wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa** po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* w grupie badanej (odpowiednio 24,4 i 28,9 pkt.) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 15,7 i 9,5 pkt.). W badaniu *PIONEER II* różnica między grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie (na korzyść badanej interwencji). Metaanaliza wyników obu badań wskazuje na istotnie statystycznie większą średnią zmianę wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym w grupie stosującej ADA+BSC w porównaniu do grupy otrzymującej PLC+BSC. W przypadku badania *Kimball 2012* również wykazano, iż średnia zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* do oceny **nasilenia bólu** wykorzystano 11 punktową skalę numeryczną NRS. Redukcja wyniku o $\geq 30\%$ lub o 1 punkt w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali numerycznej oceny bólu przez chorego, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 definiowana jest jako najmniejsza zmiana istotna klinicznie. Po 12 tygodniach leczenia, redukcja wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$ lub o ≥ 1 jednostkę, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 występowała w badaniach *PIONEER I* i *II* częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami (na korzyść grupy stosującej ADA+BSC) wykazano w przypadku badania *PIONEER II* oraz zintegrowanej analizy dla obu badań przedstawionej w publikacji *EMA 2015*. Niska wartość parametru NNT (4-8) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. W przypadku badania *PIONEER I* i metaanalizy wyników obu badań, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *Kimball 2012* nasilenie bólu oceniano przy pomocy kwestionariusza ze skalą analogową (VAS). Zmianę istotną klinicznie definiowano jako co najmniej 30% zmniejszenie nasilenia bólu oraz obniżenie wyniku na skali analogowej o 10 mm. W badaniu *Kimball 2012*, istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS u chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm, odnotowano w czasie 12 i 16 tygodni leczenia częściej w grupie badanej niż w grupie stosującej PLC+BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT (wynosząca odpowiednio 4 i 5), świadczy o dużej sile badanej interwencji. Również w przypadku analizy dla chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm na skali VAS (kobiety), chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm i PHQ-9 ≥ 10 oraz chorych z wynikiem początkowym ≥ 10 mm i PHQ-9 < 10 wykazano, iż istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS występowało częściej wśród chorych otrzymujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej.

W odniesieniu do oceny jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi u chorych w badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* wykazano, iż średnia poprawa **wyniku w skali DLQI** po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Co więcej różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla każdego z badań jak i w przypadku analizy zintegrowanej wyników obu badań. Należy także zauważyć, iż w obu badaniach w grupie stosującej ADA+BSC zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła powyżej 5 pkt., czyli powyżej wartości wskazanej jako najmniejsza istotna klinicznie zmiany wyniku. W badaniu *Kimball 2012* średnia poprawa

wyniku w skali DLQI po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym także była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Co więcej, zmiana wyniku w grupie badanej przekroczyła wskazaną w publikacji najmniejszą istotną klinicznie różnicę wynoszącą od 2,3 do 5,7 pkt.

W badaniu *PIONEER II* wykonano ocenę ogólnego stanu zdrowia w **skali EQ-5D**. Po 12 tygodniach terapii, zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D i zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym była w badaniu *PIONEER II* istotnie statystycznie większa wśród chorych stosujących terapię ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. W badaniu *PIONEER I* przeprowadzono natomiast ocenę stanu zdrowia na podstawie średniej zmiany wyniku według **kwestionariusza SF-36** po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym. Dla wszystkich ocenianych domen wykazano, iż średnia zmiana wyniku w grupie badanej była większa niż w grupie kontrolnej. Co więcej wykazano, iż dla komponentu fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (także zmiana procentowa), dolegliwości bólowych, ogólnego poczucia zdrowia (także zmiana procentowa) i ograniczenia w pełnieniu ról z powodów emocjonalnych (wyłącznie zmiana procentowa), różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W badaniu *Kimball 2012* wykonano ocenę całkowitej **utruty produktywności pracy** (TWPI), która jest częścią oceny upośledzenia produktywności i aktywności (WPAI-SHP). U chorych uczestniczących w badaniu *Kimball 2012* po 16 tygodniach terapii średnia zmiana wyniku w skali TWPI w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Co więcej zmiana wyniku w grupie stosującej ADA+BSC przekroczyła najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku. W badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* ocenę produktywności wykonano na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP. Po 12 tygodniach terapii, zarówno w badaniu *PIONEER I* jak i w badaniu *PIONEER II* zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SHP w domenach oceniających obecność w pracy, ogólne upośledzenie produktywności i upośledzenie aktywności, była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) wykazano jedynie w przypadku domeny oceniającej upośledzenie aktywności. W pozostałych analizowanych domenach nie wykazano między grupami różnic znamiennych statystycznie.

Kwestionariusz oceny zdrowia chorego numer 9 (PHQ-9) służy do samodzielnej oceny objawów **depresji** przez chorego. W badaniu *Kimball 2012* średnia zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym w ogólnej populacji chorych była po 16 tygodniach terapii większa w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Co więcej według autorów badania, zmiana wyników w grupie badanej przekroczyła najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku. W badaniu *PIONEER I* wykonano zaś ocenę objawów lęku i depresji na podstawie skali HAD. Po 12 tygodniach terapii, średnia zmiana wyniku w skali HAD dotyczącego niepokoju i wyniku dotyczącego depresji w porównaniu z wynikiem początkowym była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Zadowolenie z leczenia w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* oceniano według kwestionariusza TSQM. W analizowanych badaniach zmiana wyniku według kwestionariusza TSQM w porównaniu do wartości początkowych dla domeny dotyczącej ogólnego zadowolenia z leczenia, skuteczności leczenia, zdarzeń niepożądanych odczuwalnych przez chorego (tylko badanie *PIONEER II*) i wygody stosowania (tylko badanie *PIONEER II*), była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W przypadku zmiany wyniku ogólnego zadowolenia z leczenia i skuteczności leczenia, wykazano, iż różnice między grupami są istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji (zarówno w przypadku oceny dla poszczególnych badań jak i analizy zintegrowanej wyników badania *PIONEER I* i *PIONEER II*).

W badaniach włączonych do analizy oceniano także dane dotyczące stosowania przez chorych **terapii ratunkowych**. W badaniu *Kimball 2012* w ramach terapii ratunkowej u chorych podawano steroidy doogniskowo lub stosowano nacięcie i drenaż zmiany. W czasie 16 tygodni leczenia steroidy podawane doogniskowo oraz nacięcie i drenaż zmiany zastosowano u 7,8% chorych w grupie badanej oraz odpowiednio u 5,9% i 9,8% chorych w grupie kontrolnej. Dla częstości stosowania analizowanych terapii ratunkowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu *PIONEER I* w ramach terapii ratunkowej chorzy mogli otrzymać doustną antybiotykoterapię ratunkową tj. minocyklinę lub doksycyklinę w dawce do 100 mg dwa razy na dobę. Antybiotykoterapię ratunkową stosowano u chorych, u których w 4. lub 8. tygodniu leczenia liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła $\geq 150\%$ wartości w chwili rozpoczęcia badania. W czasie 12 tygodni leczenia, doustną antybiotykoterapię ratunkową zastosowano w badaniu u takiego samego odsetka chorych (1,3% chorych) w grupie badanej i kontrolnej.

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

W żadnym z rozpatrywanych badań nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** (zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w analizowanych badaniach ze zbliżoną częstością w grupie stosującej ADA+BSC oraz w grupie otrzymującej PLC+BSC (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami). Występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną nie wykazano także dla żadnego z raportowanych w badaniach *PIONEER I*, *PIONEER II* i *Kimball 2012* poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *PIONEER I* oraz w badaniu *PIONEER II* **zdarzenia niepożądane** odnotowane w czasie leczenia ogółem występowały u nieznacznie mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku analizy prowadzonej indywidualnie dla poszczególnych badań oraz metaanalizy wyników obu badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Według zintegrowanych danych dla obu badań, przedstawionych w publikacji *Giamarelllos-Bourboulis 2017*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie stosującej ADA+BSC niż w przypadku grupy kontrolnej⁵⁹. W przypadku badania *Kimball 2012* zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie kobiet nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach w grupie stosującej ADA+BSC najczęściej występowały: zakażenie (do 25% chorych) i zdarzenia związane z zakażeniami (do 33% chorych), ból głowy (do 15,7% chorych) oraz zapalenie nosogardzieli (do 11,8% chorych). Pozostałe zdarzenia odnotowano w grupie badanej jedynie u pojedynczych chorych. Należy jednak podkreślić, iż dla częstości występowania zdecydowanej większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną. Jedynie w badaniu *Kimball 2012*,

⁵⁹ Różnica w zakresie istotności statystycznej różnic między grupami dla analizy zintegrowanej i metaanalizy może wynikać z innych wartości n i N podanych w publikacji *Giamarelllos-Bourboulis 2017* i publikacji *Kimball 2016b* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (przyczyna rozbieżności między publikacjami nie jest znana).

różnica między grupami była istotna statystycznie na niekorzyść badanej interwencji dla częstości występowania bólu głowy w czasie 16 tygodni obserwacji (zdarzenie odnotowano u 15,7% chorych w grupie badanej i u 3,9% chorych w grupie kontrolnej).

Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu

Dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II*

W ramach długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA w raporcie uwzględniono dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II* dla grup kontynuujących w analizowanych badaniach stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg co tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie (łącznie N=99 chorych) oraz chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II* (N=151). Wyniki przedstawione w raporcie wskazują na utrzymującą się skuteczność terapii ADA dla kolejnych 24 tygodni terapii.

Odpowiedź HiSCR po kolejnych 24 tygodniach terapii, utrzymała się u wysokiego odsetka chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* tj. odpowiednio u 43,8% i 43,1% chorych (po 12 tygodniach terapii, odpowiedź HiSCR wystąpiła ogółem u 41,8% i 58,9% chorych stosujących terapię ADA+BSC odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*). Co ważne w czasie tych dodatkowych 24 tygodni terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II* odpowiednio u 10 (37,0%) i 8 (40,0%) chorych, którzy nie uzyskali HiSCR po pierwszych 12 tyg. leczenia. Dla porównania, w grupie otrzymującej PLC+BSC w czasie pierwszych 12 tygodni badania *PIONEER II*, odpowiedź HiSCR wystąpiła u 27,6% chorych. Po kolejnych 24 tygodniach kontynuacji stosowania PLC+BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 15,9% chorych uczestniczących w II okresie badania *PIONEER II*.

Wśród chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC oraz PLC+BSC przez kolejne 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni leczenia), nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 1 (2,1%) i 2 (3,9%) chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7 (4,6%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie w badaniu *PIONEER*

I lub w badaniu *PIONEER II*, odnotowano po 1 przypadku zakażenia (w tym prawdopodobnie związanego ze stosowanym leczeniem), zapalenia płuc i wysypki.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 28 (58,3%) i 29 (56,9%) chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie odpowiednio w badaniu *PIONEER I* i w badaniu *PIONEER II*. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu *PIONEER II*, zdarzenie niepożądane wystąpiło u 68 (45,0%) chorych. Zdarzenie niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem i zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 25 (25,3%) i 4 (4,0%) chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* (analiza zintegrowana).

Dane z publikacji Zouboulis 2019

W publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥ 60 tyg.). Wyniki z publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono w raporcie jedynie dla najdłuższego (dla danego punktu końcowego) dostępnego okresu obserwacji oraz dodatkowo dla okresu wynoszącego 48 tygodni⁶⁰.

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 58,0% chorych. Dane dla 168 tygodni obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u znacznego odsetka chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC – w populacji ogólnej odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych.

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, średnia poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych i ropni wynosiła u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA

⁶⁰ Zgodnie z treścią projektu Programu lekowego adalimumab może być stosowany przez maksymalnie 12 miesięcy (ok. 52 tyg.) od podania pierwszej dawki leku. W publikacji *Zouboulis 2019* brak jest danych dla 52 tyg. obserwacji od chwili podania pierwszej dawki ADA, dlatego też przedstawiono dane dla okresu najbardziej zbliżonego do wskazanego w projekcie Programu lekowego maksymalnego czasu trwania terapii ADA (tj. dla 48 tyg.)

(w dawce 40 mg/tydz.) + BSC 45,5% i 32,8% odpowiednio dla 48 i 168 tygodni obserwacji. U chorych odnotowano także poprawę liczby przetok (w tym przetok sączących się).

W czasie 12 tygodni terapii co najmniej 1 zaostrzenie objawów choroby odnotowano w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* odpowiednio u 13,7% i 11,0% chorych stosujących ADA+BSC. Wśród chorych kontynuujących terapię ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 168 tygodniach obserwacji, zaostrzenie objawów choroby wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku terapii trwającej 12 tygodni tj. odpowiednio u 11,4% i 18,2% chorych.

U chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 168 tygodniach obserwacji, nasilenie bólu skóry poprawiło się względem wartości początkowych średnio o odpowiednio 31,8% i 25,6%. Po 48 i 72 tygodniach obserwacji, średnia poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych wynosiła zaś odpowiednio 6,8 i 6,5 pkt. Zmiana wyniku dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji przekroczyła wartość określoną jako najmniejszą istotną klinicznie zmianę wyniku i wynoszącą 5 pkt. Średnia poprawa wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym wynosiła 42,2 i 41,5 pkt odpowiednio po 48 i 168 tygodniach obserwacji.

W czasie 168 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 12 (13,6%) chorych (w tym ciężkie zakażenia wystąpiły u 3 chorych). Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano zaś u 76 (86,4%) chorych, przy czym najczęściej występowały u chorych zakażenia (71,6% chorych), zaostrzenie HS (23,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy (po 19,3% chorych), zapalenie nosogardzieli (18,2% chorych).

Ocena skuteczności praktycznej ADA na podstawie badania obserwacyjnego

Analizę skuteczności praktycznej ADA u chorych na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu przeprowadzono na podstawie retrospektywnego, obserwacyjnego badania *Kyriakou 2018*. Wyniki dla ADA potwierdzają skuteczność tej terapii w praktyce klinicznej. W badaniu *Kyriakou 2018* w 4., 12. i w 24. tygodniu badania odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA, wystąpiła u odpowiednio 10,5%, 42,1% oraz 63,2% chorych stosujących ADA. Dla porównania w eksperymentalnym badaniu *Kimball 2012* odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA, wystąpiła po 12 i 16 tygodniach terapii ADA u 21,6% i 17,6% chorych.

Częstość występowania braku, minimalnej, łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby w skali HS-PGA stanowiła drugi, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Kyriakou 2018*. Na początku badania wszyscy chorzy uzyskali wynik skali HS-PGA świadczący o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby. W 24. tygodniu badania, aktywność choroby jedynie 5,3% chorych wciąż kwalifikowała się jako umiarkowana, u reszty (94,7% chorych) określono aktywność jako: łagodną, minimalną lub brak.

Na początku badania średni wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa wynosił 42,21 pkt. W czasie 24 tygodni obserwacji zaobserwowano znaczący, istotny statystycznie spadek wyniku względem wartości początkowej u chorych stosujących ADA (test Friedmana; $p < 0,001$). W 24. tygodniu wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa wynosił 19,37 pkt.

Średni wynik w skali DLQI wynosił 17,00 pkt na początku badania. Zaobserwowano znaczący, istotny statystycznie spadek wyniku w skali DLQI w czasie 24 tygodni terapii ADA (test Friedmana; $p < 0,001$) względem wartości początkowej. W 24. tygodniu obserwacji średni wynik wynosił bowiem 6,05 pkt.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w populacji młodzieży od 12 r.ż.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż.

W wyniku przeszukiwania strony EMA odnaleziono jednak dokument z 2016 roku dotyczący oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim o populację młodzieży od 12 roku życia. W dokumencie tym wskazano, iż z uwagi na bardzo niewielką częstość występowania HS u młodzieży brak jest badań klinicznych dla tej populacji. Dostępne dane literaturowe wskazują jednak na brak różnic w prezentacji klinicznej czy wpływie choroby na jakość życia chorych pomiędzy osobami dorosłymi i młodzieżą. W związku z powyższym EMA wyraziła zgodę na wykonanie ekstrapolacyjnej analizy dla młodzieży uznając, iż jest to najlepsza dostępna opcja postępowania.

W analizie Wnioskodawca wykorzystał model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny w celu określenia związku pomiędzy ekspozycją na ADA a odpowiedzią na leczenie (model oparto

na danych z badania *PIONEER I* i *PIONEER II* dla populacji osób dorosłych). Ustalono, iż zastosowanie ADA w dawce 80 mg w tygodniu 0., a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień jest właściwe w celu osiągnięcia podobnego stężenia ADA u młodzieży z HS w zbliżonych ramach czasowych do obserwowanych u osób dorosłych z HS. Co ważne Wnioskodawca wskazał także iż u chorych wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w dawce 40 mg co drugi tydzień, można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg jeden raz w tygodniu. Wskazany schemat dawkowania został uznany za satysfakcjonujący przez CHMP.

Wnioskodawca wykorzystał symulację dotyczącą stężenia ADA w surowicy w populacji młodzieży z HS po zastosowaniu dawki 80 mg w tyg. 0 i 40 mg co 2 tygodnie od 1. tygodnia, wraz z modelem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym w celu wykonania symulacji dotyczącej częstości występowania odpowiedzi HiSCR w grupie młodzieży z HS. przewidywana częstość występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży stosującej ADA w dawce 80 mg w tyg. 0 była zbliżona z częstością występowania odpowiedzi HiSCR obserwowaną w badaniach klinicznych III fazy w populacji osób dorosłych. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że profil bezpieczeństwa ADA w leczeniu HS nie różni się od obserwowanego dla innych wskazań, z wyjątkiem częstszego raportowania HS jako zdarzenia niepożądanego.

Profil bezpieczeństwa ADA jest dobrze ustalony w oparciu o liczne badania kliniczne i dane otrzymane po wprowadzeniu leku do obrotu. Jak podkreślono w dokumencie EMA lek Humira® w zarejestrowanych wskazaniach może być stosowany już od 2 r.ż., więc istnieje doświadczenie w stosowaniu ADA u młodzieży. Wskazano także iż wnioskowana populacja (12-17 r.ż.) nie jest zbyt młodą grupą, więc nie oczekuje się by w zakresie bezpieczeństwa stosowania ADA różniła się ona znacznie względem osób dorosłych. Profil bezpieczeństwa ADA w rozpatrywanym schemacie dawkowania w populacji młodzieży z HS został uznany za akceptowalny w opinii CHMP.

W opinii CHMP uznano, iż stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Humira® w populacji chorych na HS od 12 r.ż. jest pozytywny. W związku z powyższym EMA wydała zgodę na rozszerzenie wskazania dla leku Humira® o tą populację.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Odnaleziono 19 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do adalimumabu. W dokumentach tych wskazano na odnotowanie sygnałów o przypadkach wystąpienia u chorych

stosujących adalimumab rogowacenia liszajowatego, chłoniaka, kłębuszkowego zapalenia nerek, zespołu Sweet'a, niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej, drgawek, pominięcia dawki leku, glejaka oraz innych nowotworów mózgu, zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej, wrzodów (w tym owrzodzeń skóry) i zapalenia skórno-mięśniowego.

W komunikatach odnalezionych na stronie FDA wskazano na przypadki występowania u chorych leczonych inhibitorami TNF histoplazmozy i innych inwazyjnych zakażeń grzybiczych, białaczki, chłoniaków oraz nowych przypadków łuszczycy, zakażenia bakteriami *Legionella* oraz *Listeria*, wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego.

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie [redacted] oraz z dokumentu EMA 2015 i dokumentu EMA 2016.

[redacted]

Według danych przedstawionych w dokumencie EMA 2016, do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Humira® należą: ciężkie zakażenia obejmujące zapalenie uchyłka i zakażenia oportunistyczne, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, zapalenie trzustki, chłoniak, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, białaczka, rak skóry inny niż czerniak, czerniak, rak komórek Merkel (rak neuroendokryny skóry), zaburzenia demielinizacyjne (w tym stwardnienie rozsiane, Zespół Guillaina-Barrego i zapalenie nerwu wzrokowego), reakcje immunologiczne (w tym reakcje toczniowe i reakcje

alergiczne), sarkoidoza, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba śródmiąższowa płuc, zatorowość płucna, skórne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, pogorszenie i nowy początek łuszczycy, zaburzenia hematologiczne, perforacja jelit, zwężenie jelitowe w chorobie Crohna, niewydolność wątroby i inne zaburzenia wątroby, podwyższone stężenie AIAT, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, błędy związane z podaniem leku i niewłaściwe administrowanie leku.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku, dotyczącym oceny adalimumabu u dorosłych chorych na HS, wskazano iż istotną klinicznie skuteczność ADA w leczeniu HS wykazano w 2 badaniach klinicznych III fazy i badaniu II fazy. Co ważne wykazano korzystny wpływ ADA na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych na HS. Adalimumab jest zarejestrowany i stosowany od ponad 10 lat w leczeniu wielu chorób układu autoimmunologicznego. Profil bezpieczeństwa tego leku jest dobrze poznany. Dlatego też uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla leku Humira® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS, jest pozytywny.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2016 roku, dotyczącym rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w leczeniu HS o grupę chorych od 12 roku życia, wskazano iż wniosek oparto o ekstrapolację danych gdyż brak jest danych klinicznych dla rozpatrywanej populacji chorych. Dla rozpatrywanej grupy chorych nie przewiduje się nowych, specyficznych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii, a stosowanie dawkowania nasycającego i podanie leku co tydzień (jeśli to konieczne) jest poparte danymi dla innych wskazań. W związku z tym, w opinii CHMP stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Humira® w populacji chorych na HS od 12. roku życia, uznano za pozytywny.

Wnioski

Przedstawione w raporcie wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC, wskazują na korzystny wpływ rozpatrywanej interwencji. W analizowanych badaniach u chorych stosujących terapię ADA+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowała odpowiedź HiSCR (co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sącących się przetok względem wartości początkowych) oraz odpowiedź kliniczna, definiowana jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby

w skali HS-PGA i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. Również w odniesieniu do licznych drugorzędowych punktów końcowych, analizowanych w badaniach włączonych do raportu wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść terapii ADA+BSC) w tym dla oceny nasilenia bólu, jakości życia związanego z chorobą i ogólnego stanu zdrowia, produktywności w pracy, oceny objawów depresji i lęku czy zadowolenia z leczenia.

W zakresie oceny bezpieczeństwa nie wykazano w analizowanej populacji chorych, nowych zagrożeń ich niż rozpoznane dla innych wskazań w których zarejestrowany jest lek Humira®. Profil bezpieczeństwa tego leku jest dobrze poznany. Adalimumab bowiem zarejestrowany i stosowany jest od ponad 10 lat w leczeniu wielu chorób układu autoimmunologicznego.

Dane dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA potwierdzają utrzymującą się skuteczność terapii przy dłuższym okresie stosowania. W ramach analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano zaś nowych zagrożeń.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Humira® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

6. Dyskusja

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych to ciężka, przewlekła, zapalna, nawracająca oraz wyniszczająca choroba skóry, która zwykle objawia się bolesnymi, głęboko-zlokalizowanymi zmianami zapalnymi w obszarze obejmującym gruczoły apokrynowe ciała, najczęściej okolice pachowe, pachwinowe i anogenitalne. W wyniku rozwoju choroby dochodzi do powstawania blizn przerostowych, zatok i przetok. Ból, jest jednym z najważniejszych problemów zgłaszanych przez chorych na HS. Przebieg HS związany jest ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia. Ból, klucie, pieczenie i swędzenie towarzyszące HS znacząco wpływają na jakość życia chorych (często powodując ich stygmatyzację). HS wpływa także na pogorszenie produktywności chorych. Stany depresyjne w przebiegu HS rozpoznawane są nawet u około 40-50% chorych, a stopień nasilenia objawów depresyjnych u chorych na HS jest wyższy niż u chorych u których występują inne schorzenia dermatologiczne. Według dostępnych danych epidemiologicznych i doświadczeń klinicystów HS najczęściej występuje

u osób znajdujących się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Z uwagi na rodzaj objawów, chorzy na HS często są błędnie diagnozowani.

W leczeniu HS stosuje się obecnie różne terapie, począwszy od modyfikacji stylu życia (rzucenie palenia i redukcja masy ciała, zakrycie zmian w celu zmniejszenia tarcia), poprzez terapie miejscowe (w przypadku choroby o łagodnym stopniu nasilenia), antybiotyki doustne, retinoidy, steroidy, leczenie przeciwandrogenowe i leki immunosupresyjne (cyklosporyna) czy metforminę. Dodatkowo chorzy często stosują także leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne. U chorych na HS wykonuje się także zabiegi chirurgiczne (radikalne wycinanie zmiany) i stosuje laseroterapię. W przypadku wielu chorych zastosowanie dostępnych opcji terapeutycznych nie pozwala jednak na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* w przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie układowe, wytyczne zalecają wdrożenie terapii biologicznej. W zdecydowanej większości analizowanych wytycznych adalimumab jest zalecany jako lek stosowany w I linii leczenia HS o umiarkowanym/ciężkim stopniu nasilenia, u chorych nieodpowiadających lub nietolerujących terapii konwencjonalnej. Lek Humira®, zawierający adalimumab, jako jedyny lek biologiczny uzyskał rejestrację w leczeniu chorych na HS. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF- α (ang. *tumor necrosis factor α* – czynnik martwicy nowotworów) i neutralizuje biologiczną czynność TNF- α blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Obecnie chorzy na HS w Polsce mogą stosować adalimumab jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [Opinia AOTMiT 2018a, Opinia AOTMiT 2018b]. Należy podkreślić jednak, iż lek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej mogą otrzymać jedynie pojedynczy chorzy, a każdy przypadek rozpatrywany jest przez Ministerstwo Zdrowia indywidualnie.

Biorąc pod uwagę fakt iż ropnie, przetoki i guzki zapalne występujące w przebiegu HS negatywnie wpływają na jakość życia chorych, powodują silny ból i mogą doprowadzić do powstania blizn oraz wielu powikłań, fakt iż brak jest w Polsce refundacji w ramach *Wykazu leków refundowanych* opcji terapeutycznych zarejestrowanych ściśle w leczeniu HS, a dostępne terapie mogą być związane ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia (zabiegi chirurgiczne) i niepewną długotrwałą kontrolą choroby, u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej opcji terapeutycznej w leczeniu HS.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności adalimumabu względem BSC, w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. Ocenę dla chorych od 18 r.ż. wykonano na podstawie wyników 3 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, badań klinicznych – badania *Kimball 2012*, *PIONEER I* i *PIONEER II*. Dodatkowo w raporcie uwzględniono publikację *Zouboulis 2019*, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* oraz fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* oraz jednoramiennie, obserwacyjne, retrospektywne badanie *Kyriakou 2018*, w którym przedstawiono ocenę praktycznej skuteczności ADA. W raporcie uwzględniono także dane z dokumentu *EMA 2016*, dotyczącego oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim o populację młodzieży od 12 roku życia.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, publikacji *Zouboulis 2019*, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA oraz jednoramiennym, obserwacyjnym, retrospektywnym badaniu *Kyriakou 2018*. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie układowe. Dane demograficzne dla chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy odpowiadają typowej prezentacji klinicznej chorych na HS – w badaniach uczestniczyły głównie kobiety, u chorych występowała podwyższona masa ciała, a odsetek osób palących był znaczny. W badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* oraz w badaniu *Kyriakou 2018* uczestniczyli chorzy, u których występował II lub III stopień nasilenia choroby w skali Hurley. Liczebność grup w badaniach randomizowanych była znaczna, biorąc pod uwagę częstość występowania rozpatrywanej jednostki chorobowej.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne jak też badanie obserwacyjne dla analizowanej interwencji. Ponadto, stwierdzono, iż dane dla ADA uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych są spójne z wynikami przedstawionymi w badaniu

obserwacyjnym. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II* (pierwsza faza badań) oraz w publikacji *Kimball 2016b* (analiza *post-hoc* do badania *Kimball 2012*) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena częstości występowania odpowiedzi HiSCR. Odpowiedź tą definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych. Odpowiedź HiSCR opiera się na liczbie łatwo rozpoznawalnych objawów klinicznych HS, w tym guzków zapalnych, ropni i sączących się przetok. HiSCR jest klinicznie znaczącym wskaźnikiem związanym z wieloma pozytywnymi aspektami zdrowotnymi, które postrzegane są jako istotne dla chorych na HS (znaczną poprawę jakości życia, zmniejszenie najgorszego możliwego odczuwalnego bólu, większe usprawnienia w działaniach związanych i niezwiązanych z pracą, większą satysfakcję z leczenia oraz mniejszy wpływ HS na życie chorych). Odpowiedź HiSCR to nowatorski, zwalidowany punkt końcowy pozwalający na ocenę poprawy w zakresie aktywności HS. Pozwala on na uproszczenie procesu oceny i zwiększenie czułości wykrywania zmian specyficznych dla HS w ramach procesu oceny klinicznej. W porównaniu do poprzednio stosowanych metod oceny odpowiedzi na leczenie stosowanych w badaniach dla chorych na HS, w ramach oceny odpowiedzi HiSCR analizuje się głównie ostrą fazę aktywności choroby na podstawie oceny ropni i guzków zapalnych co pozwala na dokładniejszą ocenę procesu leczenia [Kimball 2016a]. Zgodnie z definicją wskazaną powyżej, za minimalną wartość zmiany liczby ropni i guzków zapalnych, warunkującą odpowiedź przyjęto 50%. Wykazano bowiem iż u chorych u których zmiana jest mniejsza niż 30%, nie występuje znacząca poprawa w zakresie jakości życia a poprawa w pozostałych punktach raportowanych przez chorych jest jedynie niewielka. Należy podkreślić iż odpowiedź HiSCR jest odpowiednim punktem końcowym do stosowania w badaniach klinicznych i opiece klinicznej [Kimball 2018a, EMA 2015].

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w badanych włączonych do raportu m.in. jakość życia związaną z chorobą, nasilenie bólu, produktywność, zaburzenia psychiczne (np. depresja, lęk), stosowanie terapii ratunkowych, zadowolenie z leczenia, zaostrzenie objawów choroby. Punkty te są istotne klinicznie i odpowiednie do oceny w rozpatrywanej populacji chorych, gdyż odnoszą się do aspektów związanych z HS. Jak podkreślono w *Analizie problemu decyzyjnego*, HS ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia chorych. Według wielu źródeł HS ma większy negatywny wpływ na jakość życia chorych niż inne

przewlekłe choroby skóry, takie jak łuszczyca, trądzik pospolity czy łysienie. Dlatego też jednym z celów leczenia HS jest poprawa jakości życia chorych. Rozwój ropni mnogich może także skutkować utrudnieniami w podejmowaniu pracy zawodowej, utratą pewności siebie, zaburzeniami seksualnymi. Badania podkreślają znaczny wskaźnik niezdolności do pracy zawodowej wraz z wysoką stopą bezrobocia wśród osób cierpiących na HS, podczas gdy większość z nich jest w wieku produkcyjnym. Jednym z powikłań rozwoju HS może być także depresja i lęk. Według danych literaturowych nawet co piąty chory na HS jest zagrożony współistnieniem depresji, co powoduje, że HS jest chorobą wysokiego ryzyka rozwoju tego rodzaju zaburzeń reaktywnych, nawet wyższą niż te stwierdzone w przypadku innych dermatoz lub innych poważnych chorób somatycznych. Chorzy na HS obawiają się także, że w każdej chwili mogą pojawić się nowe zmiany, którym towarzyszyć będzie ostry ból, wymagające natychmiastowej interwencji np. przeprowadzenia drenażu, podania kortykosteroidów lub interwencji chirurgicznej. Konieczność drenażu może stanowić realne zagrożenie ograniczenia sprawności fizycznej z uwagi na ból i przykurcz kończyn w przypadku bliznowacenia lub zwłóknienia o ciężkim nasileniu.

Przedstawione w raporcie wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC wskazują, iż u chorych stosujących terapię ADA+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowała odpowiedź HiSCR oraz odpowiedź kliniczna, definiowana jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby w skali HS-PGA i poprawa wyniku w skali HS-PGA względem wartości początkowych o co najmniej 2.-stopnie. Również w odniesieniu do licznych drugorzędowych punktów końcowych, analizowanych w badaniach włączonych do raportu wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść terapii ADA+BSC) w tym dla oceny nasilenia bólu, jakości życia związanego z chorobą i ogólnego stanu zdrowia, upośledzenia produktywności w pracy, oceny objawów depresji i lęku czy zadowolenia z leczenia.

Należy zauważyć, iż dane demograficzne dla chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy wskazują, iż mimo uprzedniej terapii konwencjonalnej dosyć znaczny odsetek chorych w chwili włączenia do badania stosował leki przeciwbólowe a wynik oceny jakości życia czy produktywności w pracy wskazywał na znaczne upośledzenie tych wskaźników. Wyniki porównawczej oceny skuteczności ADA wskazują, iż analizowana interwencja wykazuje większy korzystny wpływ niż BSC na punkty raportowane przez chorych tj. wynik DLQI, nasilenie bólu, wynik oceny objawów depresji w skali PHQ-9 czy produktywność a różnica między grupami była najczęściej istotna statystycznie (a często także klinicznie np.

w przypadku zmiany wyniku DLQI czy redukcji nasilenia bólu). Należy zwrócić uwagę, iż korzystny wpływ terapii ADA na ocenę objawów depresji wykazano już w przypadku 12-tygodniowej terapii, co jest dosyć krótkim okresem w leczeniu w zaburzeń tego rodzaju.

Dla części punktów końcowych, w niniejszym raporcie przedstawiono także wyniki analiz w podgrupach chorych. Należy zauważyć, iż w raporcie uwzględniono m.in. dane do badania *Kimball 2012*, dla podgrupy chorych u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – czyli dla populacji zbliżonej do populacji analizowanej w badaniach III fazy (*PIONEER I* i *PIONEER II*). Przedstawiono także dane z publikacji *Gottlieb 2016*, w której wykonano analizę *post-hoc* dla grupy kobiet. HS jest bowiem częściej rozpoznawany w przypadku płci żeńskiej. Dla punktów końcowych dla których w raporcie przedstawiono wyniki analizy w podgrupach, podobnie jak w przypadku danych dla populacji ogólnej, w większości przypadków wykazano istotnie korzystniejszy wpływ terapii ADA+BSC względem PLC+BSC.

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wskazują, iż w rozpatrywanej populacji chorych ADA jest lekiem dobrze tolerowanym. Uzyskane dane nie różnią się od danych dla ADA w innych wskazaniach.

Jak wskazano w rozdziale 3.7 ogólną homogeniczność badań *PIONEER I*, *PIONEER II* oceniono w większości domen jako średnią i dane z tych badań poddano metaanalizie. Kryteria włączenia chorych do obu badań były takie same z wyjątkiem zastosowania doustnych antybiotyków w czasie 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Należy jednak zaznaczyć, iż odnotowano między badaniami niewielkie rozbieżności w odniesieniu do danych demograficznych tj. odsetka chorych palących tytoń, średniej masy ciała w grupie badanej, średniej oceny jakości życia, średniej liczby ropni, guzków i sączących się przetok, nasilenia bólu skóry w skali NRS, wyniku zmodyfikowanej skali Sartoriusa oraz rozbieżności w stosunku do stosowania leczenia wspomagającego w badaniu (doustna antybiotykoterapia w czasie trwania badania była dozwolona jedynie w badaniu *PIONEER II*⁶¹). Analiza danych demograficznych wskazuje, iż w badaniu *PIONEER I* mogli zatem uczestniczyć chorzy w nieznacznie gorszym stanie niż chorzy uczestniczący w badaniu *PIONEER II*.

⁶¹ chorzy otrzymujący antybiotyki doustne bądź miejscowe w celu leczenia HS mogli kontynuować terapię o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania

Najprawdopodobniej z tego powodu oraz faktu, iż doustna antybiotykoterapia w czasie trwania badania była dozwolona jedynie w badaniu *PIONEER II*, w przypadku części drugorzędowych punktów końcowych przedstawionych w raporcie, mimo wykazania korzystniejszego wpływu terapii ADA względem BSC w obu rozpatrywanych badaniach III fazy, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji jedynie w przypadku badania *PIONEER II*. Należy jednak podkreślić, iż w praktyce klinicznej stosowanie przez chorych antybiotykoterapii w czasie trwania terapii ADA jest bardziej prawdopodobne niż jej brak (w *ChPL Humira*® wskazano, że w okresie leczenia produktem Humira® można kontynuować stosowanie antybiotyków).

W raporcie uwzględniono także, zamieszczone w publikacji *Zouboulis 2019* długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) +BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥60 tyg.). Wyniki z tej publikacji wskazują na utrzymującą się skuteczność terapii ADA w rozpatrywanej populacji chorych. W zakresie oceny bezpieczeństwa, nie odnotowano nowych zagrożeń, innych niż już zidentyfikowane dla ADA.

Jak podkreślono w publikacji *EMA 2015*, dawkowanie ADA stosowane u chorych dorosłych od 4. tygodnia terapii (40 mg co tydzień) jest uzasadnione, gdyż chorzy na HS często mają dużą masę ciała i wysoki wskaźnik BMI (są to jedne z czynników ryzyka rozwoju HS), a dane z analizy farmakokinetycznej wskazują, iż ekspozycja na lek zmniejsza się u chorych otyłych [EMA 2015].

Brak jest badań klinicznych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. Zgodnie z treścią *ChPL Humira*® skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u chorych w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych chorych z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tych samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i

młodości. Należy także podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dane z dokumentu EMA 2016, dotyczącego oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim o populację młodości od 12 roku życia.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono także liczne opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu. Opracowania te dotyczyły zarówno badań, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia (m.in. ADA stosowany w innym schemacie dawkowania niż wskazany w kryteriach włączenia do analizy) jak i badań włączonych do analizy. Zgodnie z wynikami odnalezionych przeglądów ADA jest skutecznym i ogólnie dobrze tolerowanym lekiem dla chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedź na leczenie w badaniach analizowanych w ramach przeglądów występowała znacznie częściej w przypadku chorych stosujących ADA niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna, z innymi wskazaniami dla ADA a różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie była istotna statystycznie. Według autorów przeglądów adalimumab w rozpatrywanej populacji chorych wpływa na poprawę jakości życia chorych i zwiększenie zadowolenia z leczenia w porównaniu z BSC. Jak podkreślono w publikacji *Zouboulis 2018*, ADA należy rozważyć jako lek biologiczny pierwszego wyboru w leczeniu HS o umiarkowanym/ciężkim nasileniu, po niepowodzeniu zastosowania standardowego leczenia. Wskazano także iż adalimumab obniża konieczność zastosowania procedur chirurgicznych (np. nacięcia i drenażu) w rozpatrywanej populacji chorych.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż produkt leczniczy Humira® finansowany w ramach proponowanego Programu lekowego: *Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim*, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

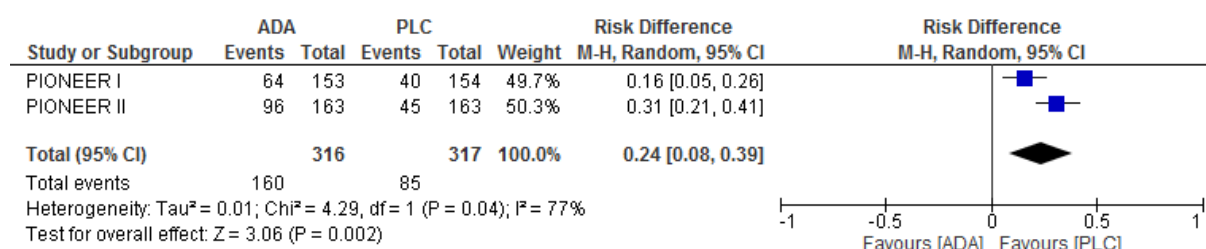
Biorąc pod uwagę powyższe informacje, zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

7. Załączniki

7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

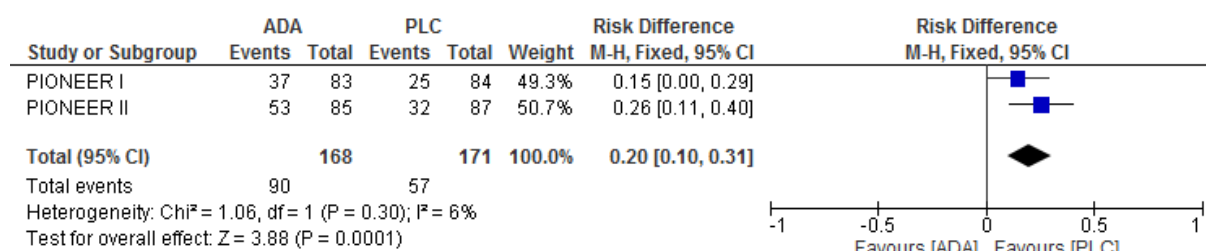
Rysunek 4.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR – ogółem (parametr RD)



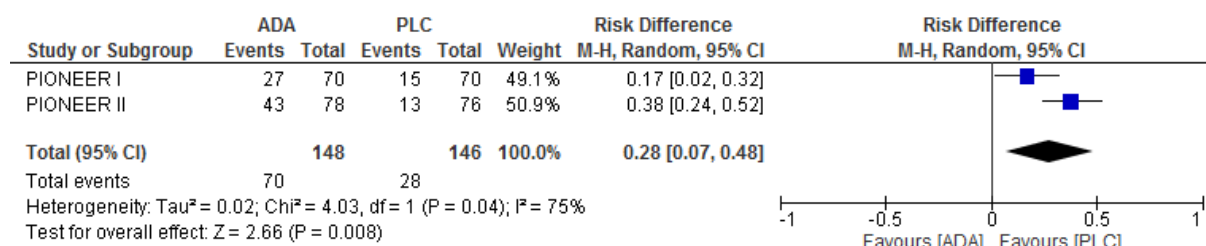
Rysunek 5.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR – II stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)



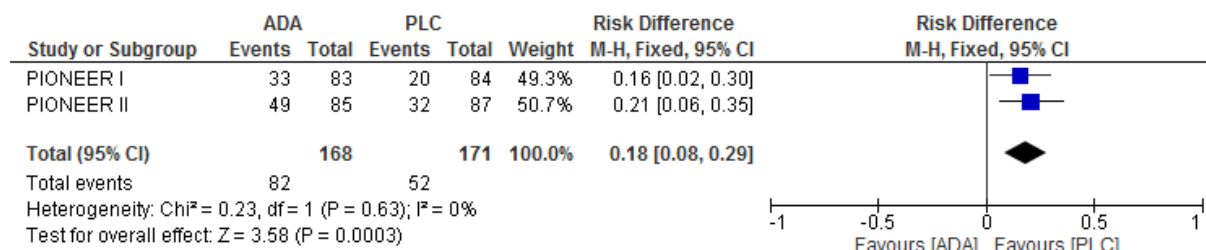
Rysunek 6.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR – III stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)



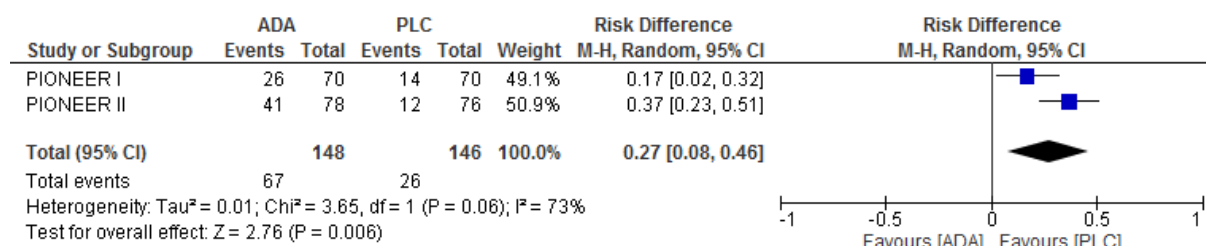
Rysunek 7.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE – II stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)



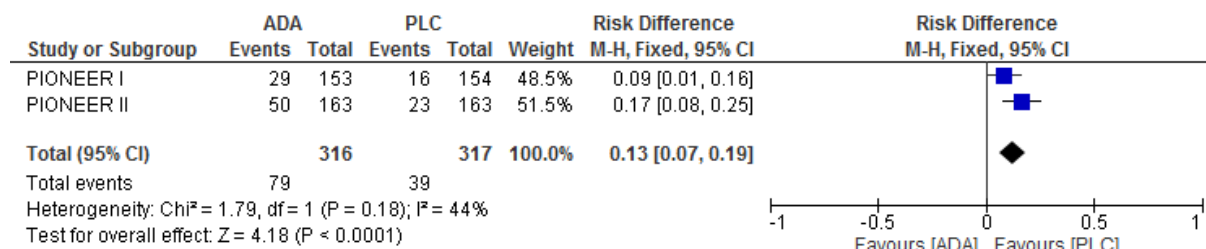
Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE – III stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)



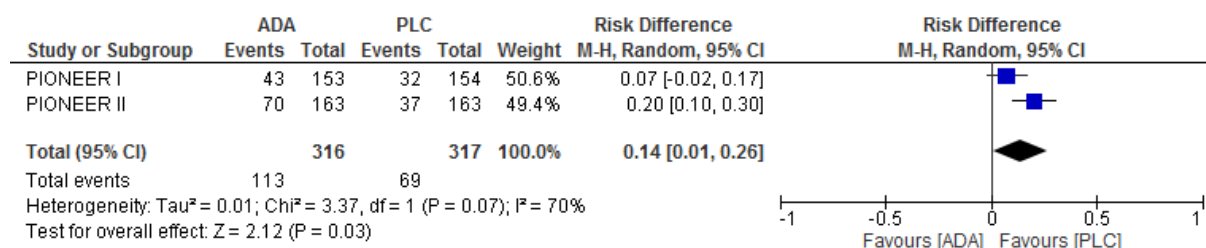
Rysunek 9.

Częstość występowania wartości 0. lub 1. wg wskaźnika AN (parametr RD)



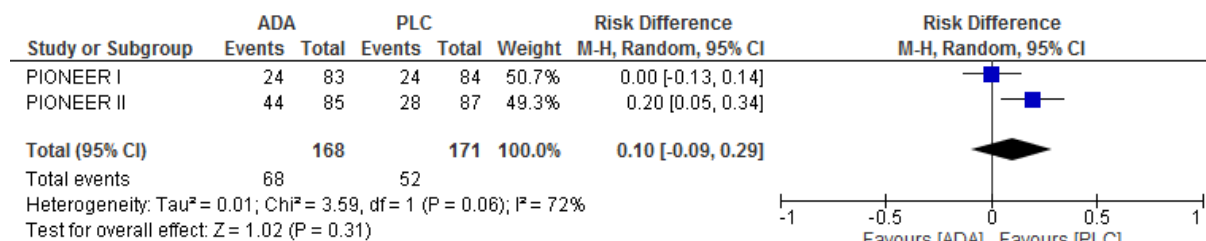
Rysunek 10.

Częstość występowania wartości 0. lub 1. lub 2. wg wskaźnika AN – ogółem (parametr RD)



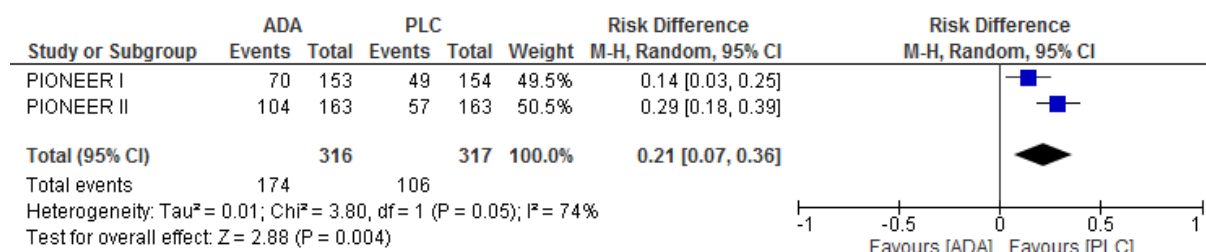
Rysunek 11.

Częstość występowania wartości 0. lub 1. lub 2. wg wskaźnika AN – II stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)



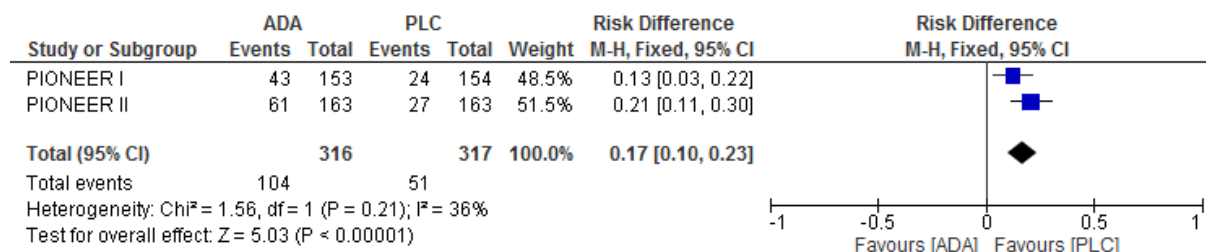
Rysunek 12.

Częstość występowania redukcji wskaźnika AN o 50% (parametr RD)



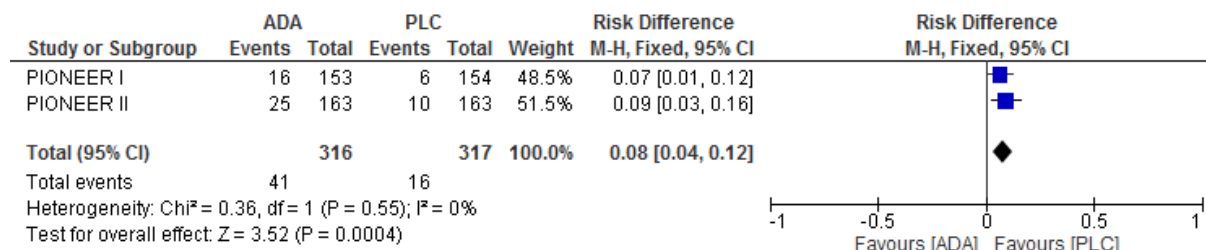
Rysunek 13.

Częstość występowania redukcji wskaźnika AN o 75% (parametr RD)



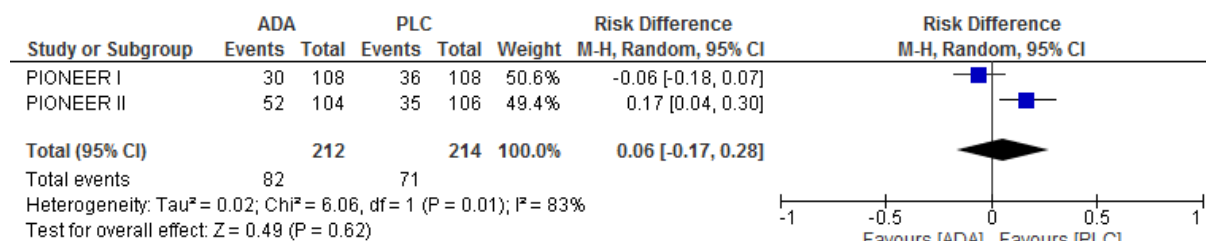
Rysunek 14.

Częstość występowania redukcji wskaźnika AN o 100% (parametr RD)



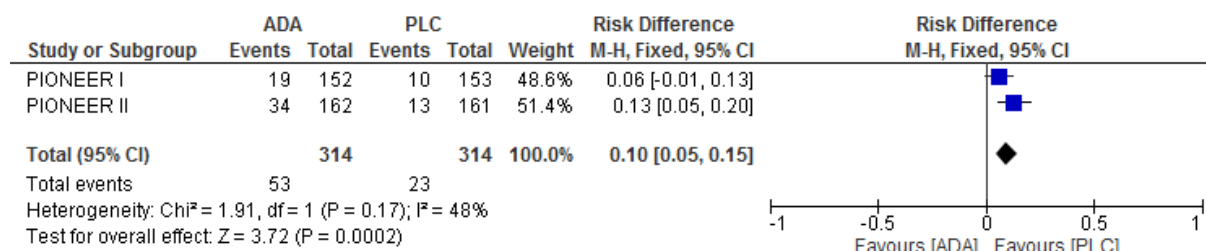
Rysunek 15.

Częstość występowania całkowitej eliminacji ropni (parametr RD)



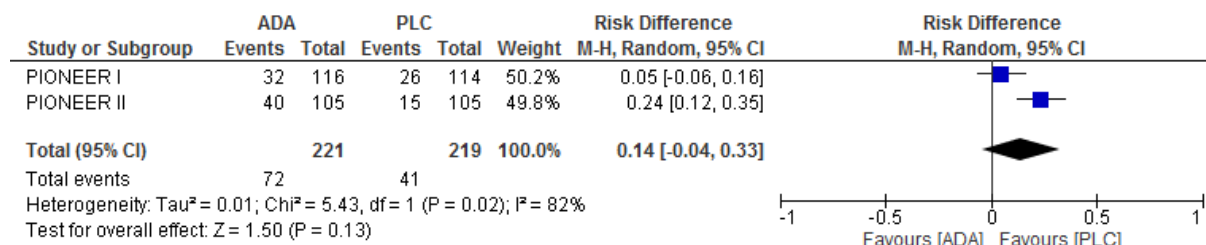
Rysunek 16.

Częstość występowania całkowitej eliminacji guzków zapalnych (parametr RD)



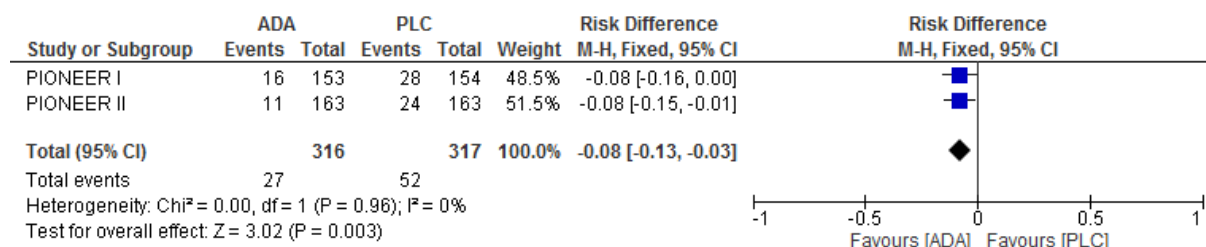
Rysunek 17.

Częstość występowania całkowitej eliminacji sączących się przetok (parametr RD)



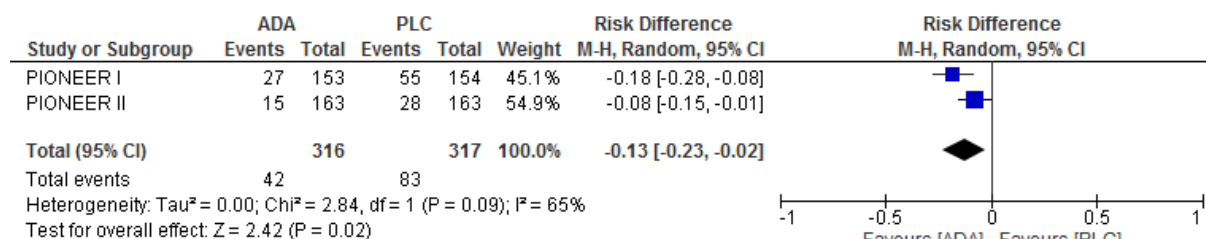
Rysunek 18.

Częstość występowania wzrostu liczby ropni (parametr RD)



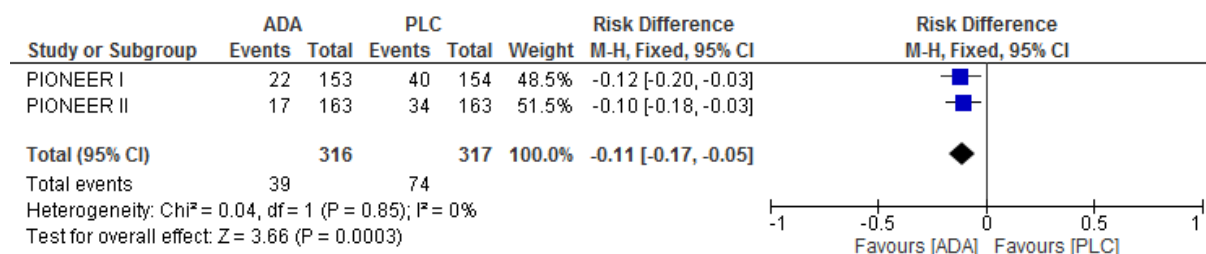
Rysunek 19.

Częstość występowania wzrostu liczby guzków zapalnych (parametr RD)



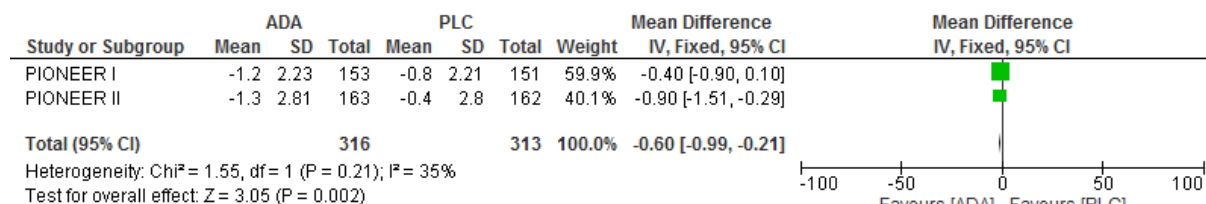
Rysunek 20.

Częstość występowania wzrostu liczby sączących się przetok (parametr RD)



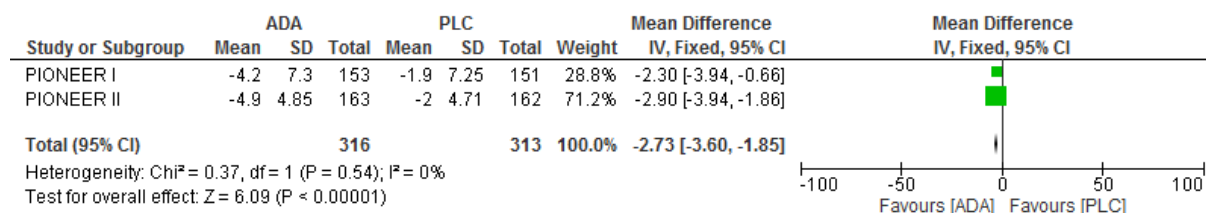
Rysunek 21.

Zmiana liczby ropni w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)



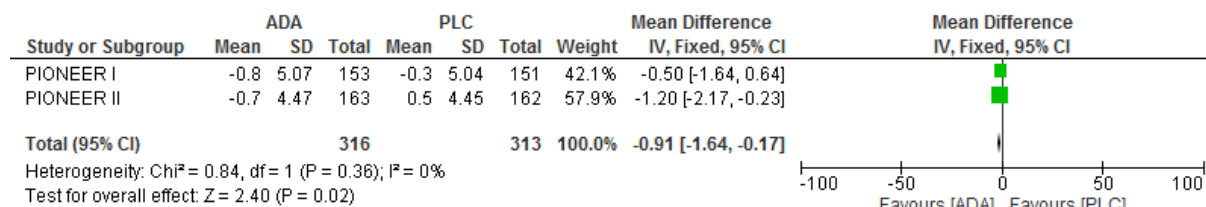
Rysunek 22.

Zmiana liczby guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)



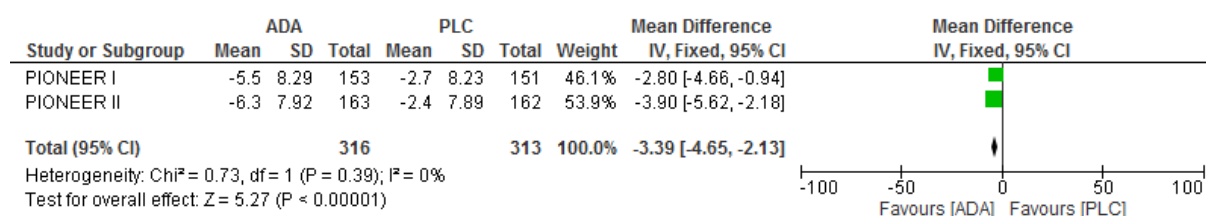
Rysunek 23.

Zmiana liczby sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)



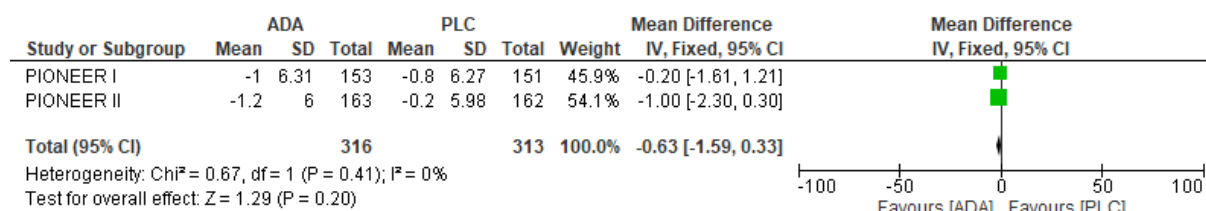
Rysunek 24.

Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)



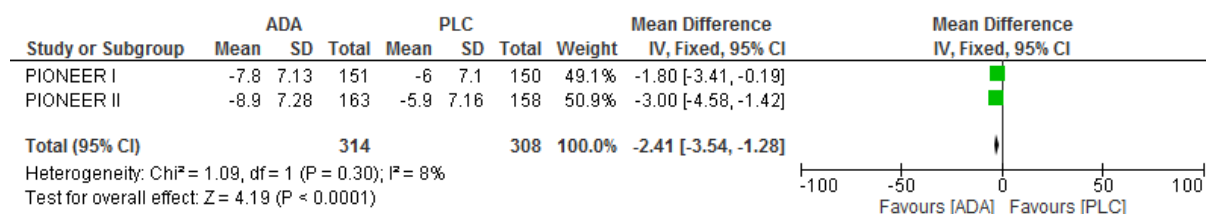
Rysunek 25.

Zmiana liczby przetok w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)

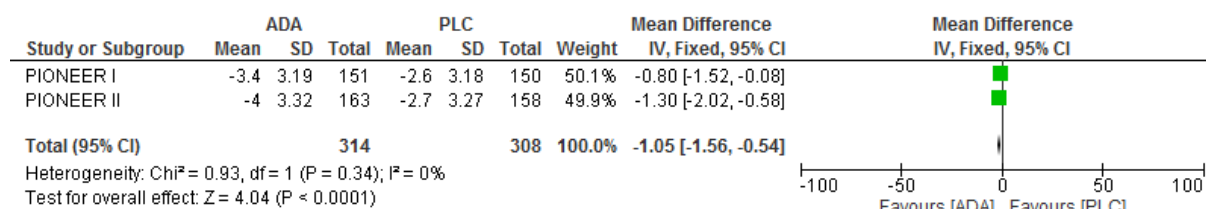


Rysunek 26.

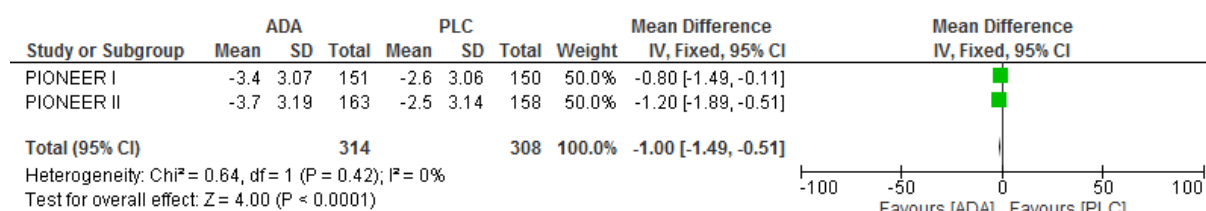
Zmiana wyniku oceny nasilenia zmian według chorego względem wartości początkowych (parametr MD)



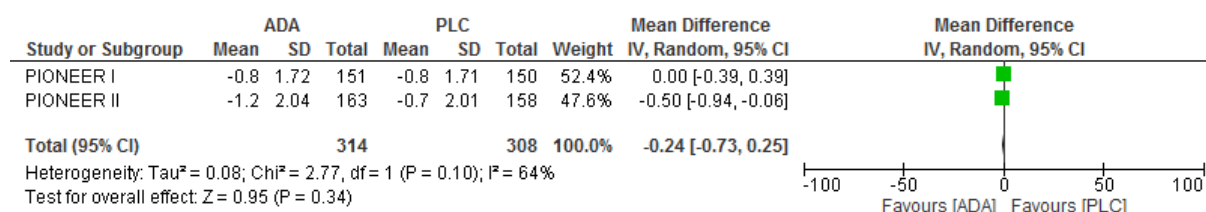
Rysunek 27.
Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rumienia względem wartości początkowych (parametr MD)



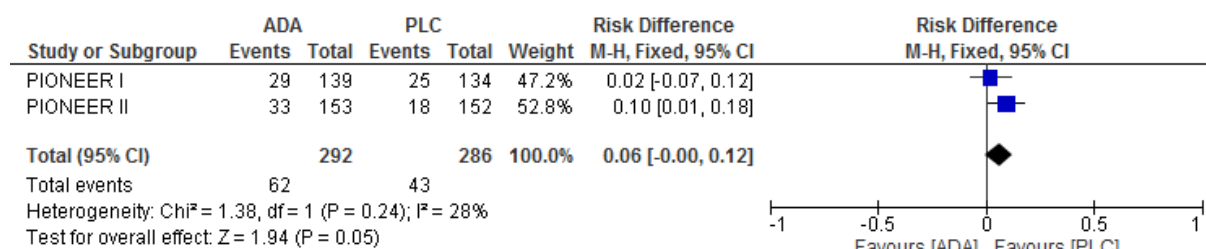
Rysunek 28.
Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia tklivości zmian względem wartości początkowych (parametr MD)



Rysunek 29.
Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rozmiaru zmian względem wartości początkowych (parametr MD)

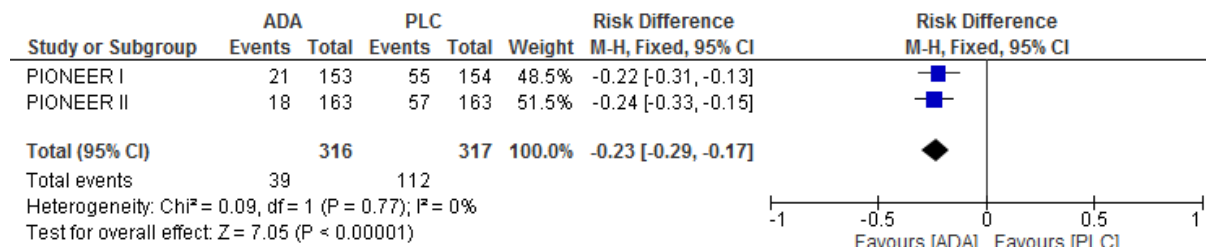


Rysunek 30.
Częstość występowania oceny rumienia wynoszącego 0. lub 1. we wszystkich zajętych miejscach u chorych, u których wynik oceny rumienia wynosił ≥2. w ≥1 regionie ciała (parametr RD)



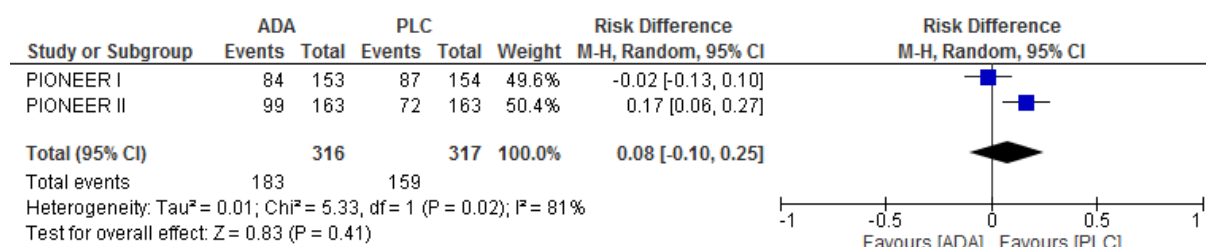
Rysunek 31.

Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby (parametr RD)



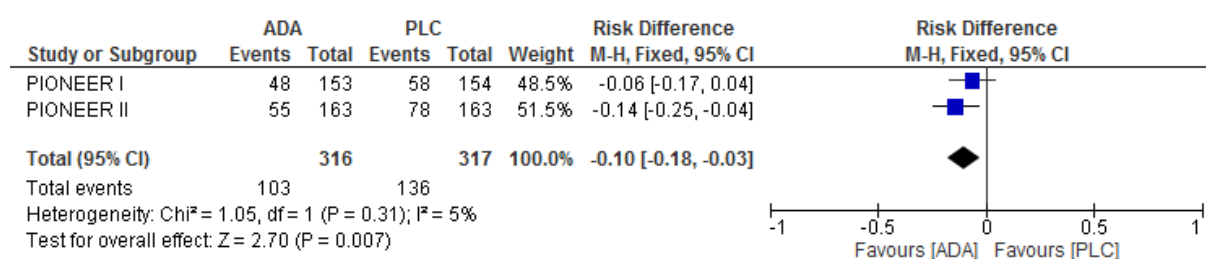
Rysunek 32.

Częstość występowania poprawy wyniku w skali Hurley w ≥1 zajęтым regionie ciała (parametr RD)



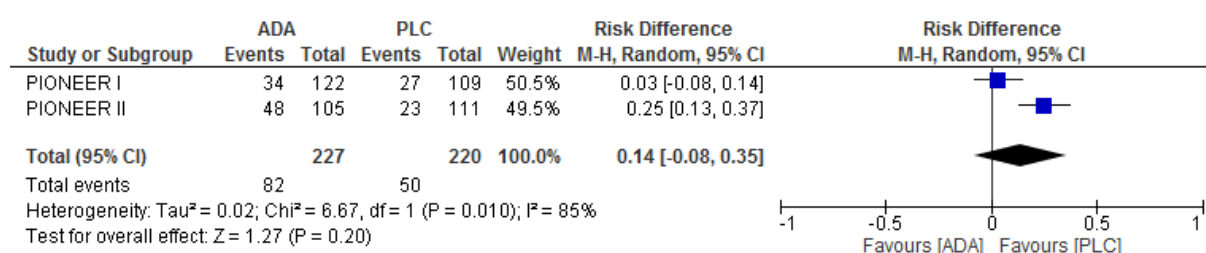
Rysunek 33.

Częstość występowania pogorszenia wyniku w skali Hurley w ≥1 zajęтым regionie ciała u chorych, u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił <3 w ≥1 zajęтым regionie ciała w chwili rozpoczęcia badania (parametr RD)



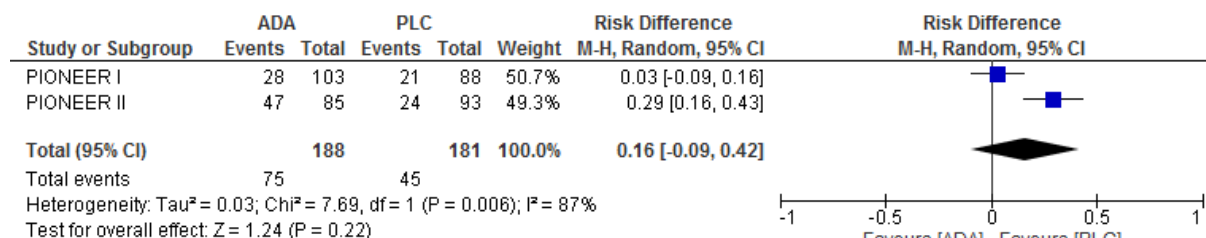
Rysunek 34.

Częstość występowania redukcji wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o ≥30% lub o ≥1 jednostkę, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥3 (parametr RD)



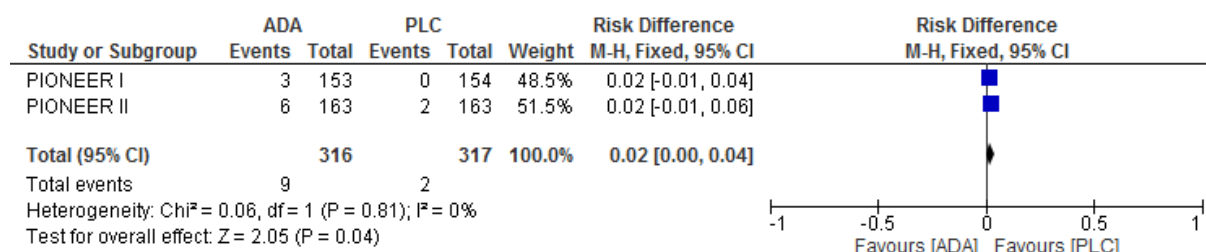
Rysunek 35.

Częstość występowania średniej redukcji wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 (parametr RD)



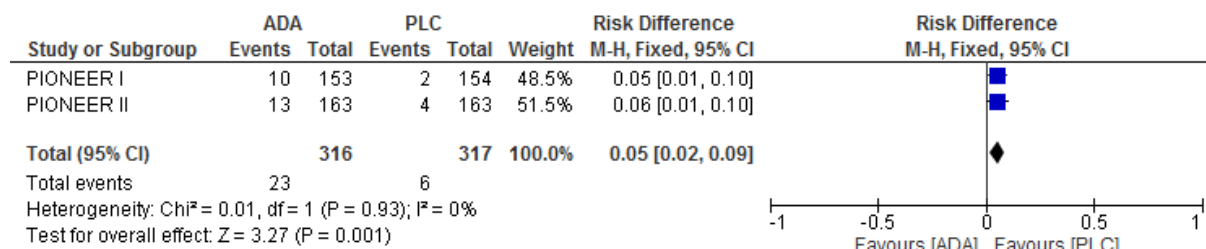
Rysunek 36.

Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. w skali DLQI (parametr RD)



Rysunek 37.

Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI (parametr RD)

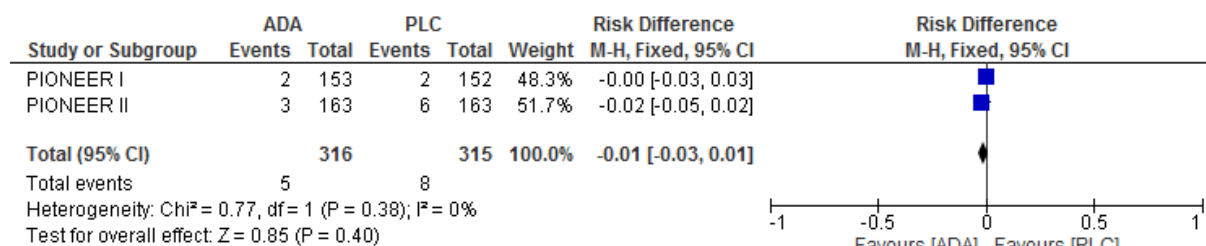


Rysunek 38.

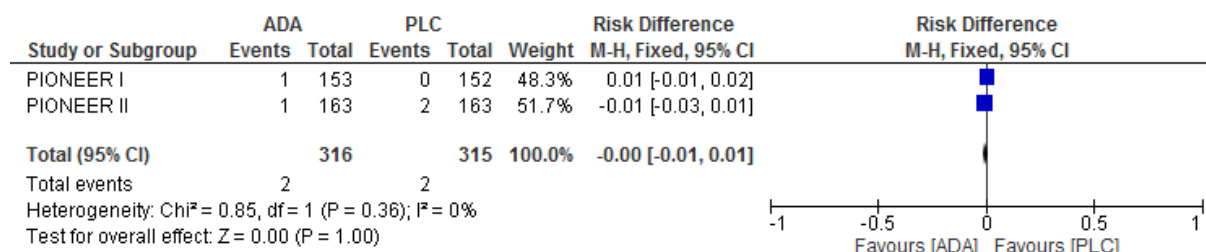
Częstość występowania zgonu (parametr RD)



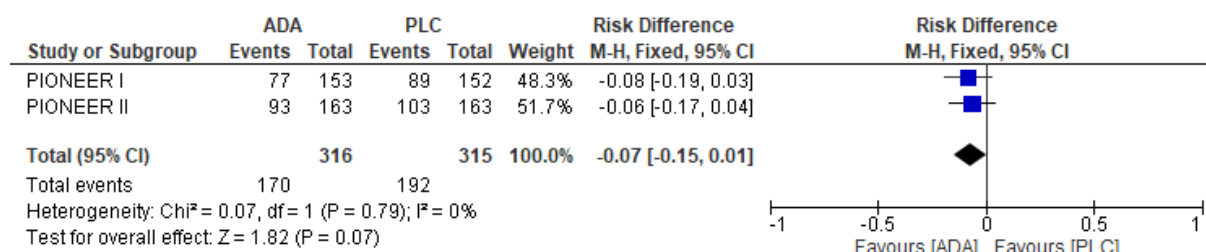
Rysunek 39.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD)



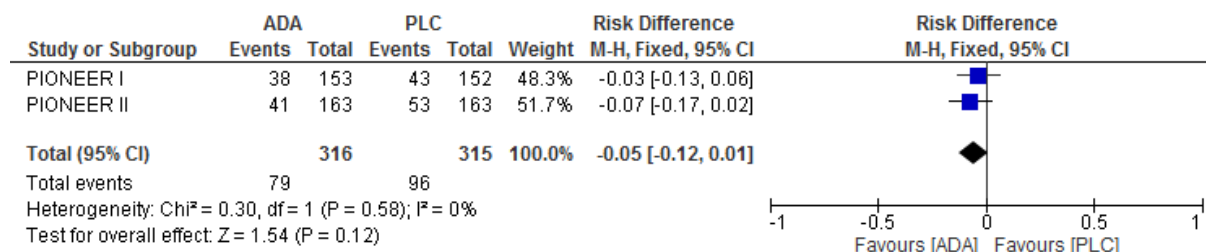
Rysunek 40.
Częstość występowania ciężkich zakażeń (parametr RD)



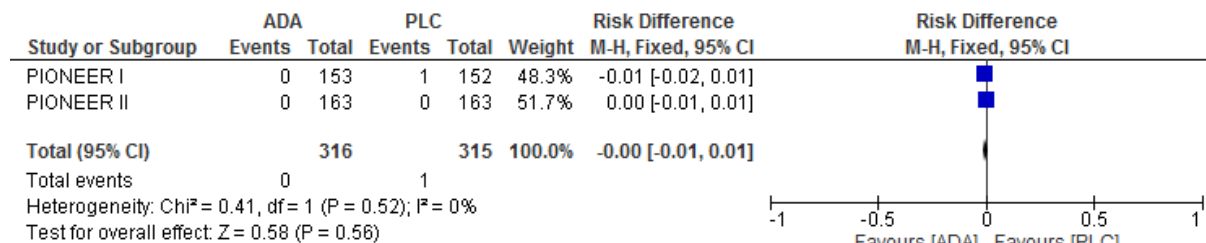
Rysunek 41.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD)



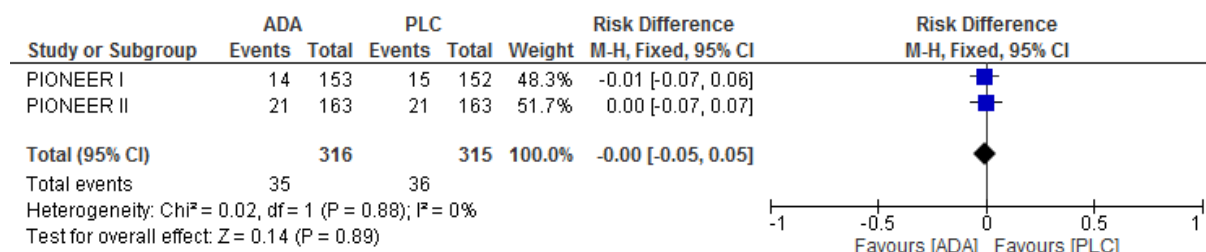
Rysunek 42.
Częstość występowania zakażeń (parametr RD)



Rysunek 43.
Częstość występowania nowotworu (parametr RD)



Rysunek 44.
Częstość występowania bólu głowy (parametr RD)



Rysunek 45.
Częstość występowania zapalenia nosogardzieli (parametr RD)



7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione w rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* badania zakończone i nieopublikowane, niezakończone oraz planowane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.

Tabela 78

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Canadian Humira Post Marketing Observational Epidemiological Study: Assessing Humira Real-life Effectiveness and Impact on Hidradenitis Suppurativa (HS) Burden of Illness and Health Care Resources Utilization</i>	NCT02896920	Badanie trwające, w fazie po zakończeniu rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena praktycznej skuteczności leku Humira® w leczeniu objawowych chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Wrzesień 2016 r.	Kwiecień 2019 r.
<i>Post Marketing Observational Study to Assess Quality of Life Changes in Swedish Patients With Moderate or Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) After 6 Months on Adalimumab Treatment (HOPE Study)</i>	NCT02739828	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena jakości życia, bólu w obrębie skóry, produktywności zawodowej i problemów związanych ze stanem zdrowia u chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, stosujących ADA w Szwecji przez 6 miesięcy.	Kwiecień 2016 r.	Marzec 2018 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Post-Marketing Surveillance of Adalimumab in Korean Hidradenitis Suppurativa Patients Under the "New-Drug Re-examination</i>	NCT03001115	Badanie w fazie rekrutacji	AbbVie	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena profilu bezpieczeństwa ADA w leczeniu HS w ramach praktyki klinicznej u chorych z Korei.	Marzec 2017 r.	Lipiec 2019 r.
<i>A Phase 3 Multicenter, Open-label, Single Arm Study of the Safety and Efficacy of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa</i>	NCT02904902	Badanie trwające, w fazie po zakończeniu rekrutacji chorych	AbbVie	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA u chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, stosujących ADA w Japonii.	Wrzesień 2016 r.	Maj 2019 r.
<i>A Phase 4, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Adalimumab Used in Conjunction With Surgery in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa</i>	NCT02808975 EudraCT 2015-005161-23	Badanie w fazie rekrutacji	AbbVie	Randomizowane, interwencyjne, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA stosowanego w połączeniu z operacją u chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Lipiec 2016 r.	Wrzesień 2019 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Effectiveness of Adalimumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Patients - a Multi cOuNtry studY in Real Life Setting - HARMONY Study</i>	NCT02786576	Badanie trwające, w fazie po zakończeniu rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa ADA w leczeniu chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Celem badania jest ocena wpływu ADA na jakość życia chorych, zaburzenia psychiczne, produktywność oraz przedstawienie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i praktyki leczenia.	Lipiec 2016 r.	Styczeń 2019 r.
<i>Adalimumab s.c. for the treatment of patients with hidradenitis suppurativa – clinical efficacy, safety and tolerability - SOPHISTICATE</i>	EudraCT 2006-005297-48	Trwające	University of Copenhagen, Roskilde	Randomizowane, interwencyjne, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA w leczeniu chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Marzec 2007 r.	b/d

Data wyszukiwania: 10.01.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 79.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	((Hidradenitides OR Hidradenitis) AND (suppurative OR suppurativa)) OR ((inversa OR inversas) AND acne))	2158	156	2839
#2	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa OR Amjevita OR Cyltezo OR "abp 501" OR abp501 OR amgevita OR halimatoz OR hefiya OR hyrimoz OR imraldi OR solymbic)	7163	2044	17669
#3	#1 AND #2	149	68*	291
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	14118413	n/d	14763630
#5	#3 AND #4	89	n/d	208
#6	[embase]/lim	n/d	n/d	82

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL⁶² (64), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews – 2; Cochrane Protocols – 2)

**dodatkowo tn dla #2 i pt dla #4

Data wyszukiwania: 10.01.2019 r.

⁶²ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 80.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	adalimumab	803
	Humira	538
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(adalimumab OR Humira)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(adalimumab OR Humira)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	adalimumab	182
	Humira	114
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(adalimumab OR Humira) AND (Hidradenitis suppurativa)	14
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(adalimumab OR Humira) AND (Hidradenitis suppurativa)	9
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	adalimumab	0
	Humira	1

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 10.01.2019 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 81.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Zouboulis 2018</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline; Baza The Cochrane Library; Baza Embase; Baza Cinahl; Baza Scopus; Baza Biosis; Baza Web of Science. Dodatkowo dokonano przeszukiwania manualnego w celu odnalezienia najnowszych abstraktów, rejestrów badań klinicznych i innych istotnych publikacji z listy referencji. Data przeszukania baz: zakres od 1996 r. do sierpnia 2016 r.	Celem było przedstawienie wyników systematycznego przeglądu literatury, które następnie wykorzystano jako podstawę do opracowania międzynarodowych zaleceń dotyczących postępowania u chorych na HS.	Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 171 publikacji, z czego 4 dotyczyły stosowania adalimumabu. Uzyskane w badaniu dowody o najwyższym poziomie dotyczą używania antybiotyków miejscowych i układowych oraz terapii biologicznych, zwłaszcza adalimumabu. Adalimumab jest uważany za biologiczną terapię pierwszego wyboru w leczeniu HS. Wskazana dawka adalimumabu w leczeniu HS wynosi 160 mg w 1. dniu stosowania, 80 mg w 15. dniu stosowania. Począwszy od 4. tygodnia należy go przyjmować jako pojedyncze wstrzyknięcie w dawce 40 mg co tydzień. ADA należy rozważyć jako lek biologiczny pierwszego wyboru w leczeniu HS o umiarkowanym/ciężkim nasileniu, po niepowodzeniu zastosowania standardowego leczenia [poziom dowodów 2, poziom rekomendacji B]. Adalimumab obniża konieczność zastosowania procedur chirurgicznych (nacięcia i drenażu) [poziom dowodów 2, poziom rekomendacji C].
<i>Maarouf 2018</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza PubMed. ClinicalTrials.gov. Zasoby internetowe. (brak daty przeszukiwania)	Przegląd badań oceniających zastosowanie biologicznych terapii celowanych w leczeniu HS.	Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 48 publikacji, z czego 27 dotyczyło stosowania terapii biologicznych (11 dla ADA). Inhibitory TNF (adalimumab, etanercept i infliksymab) są obiecujące jako potencjalne terapie przeciwko HS, ze względu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>na wykazywanie statystycznie istotnego wpływu na zmniejszenie nasilenia choroby.</p> <p>Obecnie adalimumab jest jedynym dostępnym lekiem biologicznym zatwierdzonym przez FDA w rozważanym wskazaniu.</p> <p>W dwóch oddzielnych, wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, badaniach fazy III z grupą kontrolną, w których wzięło udział 633 chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>), którzy otrzymywali ADA w dawce 40 mg, podawany podskórnie, co tydz. Chorzy stosujący ADA osiągnęli znacznie wyższą częstość występowania odpowiedzi HiSCR w porównaniu do chorych, którzy otrzymywali PLC (odpowiednio: 41,8% vs 26,0% dla badania <i>PIONEER I</i> oraz 58,9% vs 27,6% dla badania <i>PIONEER II</i>, $p < 0,001$). Nie wykazano znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do PLC. W badaniu OLE, które było przedłużoną, otwartą fazą badań <i>PIONEER I</i> i <i>II</i>, w którym udział wzięło 88 chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, 56,8% chorych otrzymujących ADA w dawce 40 mg, co tydz. osiągnęło HiSCR, ze średnią wartością poprawy o 37,8% względem wartości początkowej, w odniesieniu do liczby ropni i guzków zapalnych oraz ze średnią wartością poprawy o 29,4% w odniesieniu do sączących się przetok.</p> <p>Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy III, w którym udział będzie mogło wziąć 15 chorych z Japonii, do którego aktualnie przeprowadzana jest rekrutacja chorych, ma na celu zbadanie wydajności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki ADA.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Z kolei do badania fazy IV, którego celem jest określenie bezpieczeństwa oraz wydajności ADA w zastosowaniu przed interwencją chirurgiczną, aktualnie przeprowadzana jest rekrutacja około 200 chorych na HS.</p> <p>Do kilku prospektywnych, kohortowych i post-marketingowych badań aktualnie przeprowadzana jest rekrutacja w celu oceny zdarzeń niepożądanych, odpowiedzi HiSCR, jakości życia, bólu skóry, produktywności/aktywności w pracy oraz innych problemów związanych ze zdrowiem.</p>
Saunte 2017	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<p>Baza Medline; Baza Embase.</p> <p>Dodatkowo przeszukano zasoby internetowe pod kątem wytycznych dot. leczenia HS (wyszukiwarki Baidu, Bing, Google oraz Quant).</p> <p>Data przeszukania baz: zakres od 1.09.2011 do 1.05.2017 r.</p>	<p>Celem była ocena metod diagnostyki, epidemiologii i leczenia HS z naciskiem na postępy poczynione w czasie ostatnich 5 lat.</p>	<p>Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 28 publikacji, z czego 3 dotyczyły stosowania adalimumabu.</p> <p>Adalimumab wykazuje skuteczność w leczeniu HS u znacznej części chorych.</p> <p>Adalimumab jest pierwszym lekiem zatwierdzonym przez FDA w leczeniu HS.</p> <p>W badaniach <i>PIONEER I</i> i <i>II</i>, znacznie większa liczba chorych, otrzymujących ADA w dawce 40 mg co tydz., względem chorych, którzy otrzymywali PLC, osiągnęła odpowiedź HiSCR (pierwszorzędowy punkt końcowy), mianowicie: 64 ze 153 chorych (41,8%; 95% CI: 33,9%-50,1%) otrzymujących ADA vs 40 z 154 chorych (26,0%; 95% CI: 19,2%-33,6%) otrzymujących PLC w badaniu <i>PIONEER I</i> (p=0,003) oraz 96 ze 163 chorych (58,9%; 95% CI: 50,9%-66,5%) przyjmujących ADA vs 45 ze 163 chorych (27,6%; 95% CI: 20,9%-35,1%) przyjmujących PLC w badaniu <i>PIONEER II</i> (p<0,001).</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna, z innymi wskazaniami dla ADA a różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie była istotna statystycznie. Podczas fazy I badania <i>PIONEER I</i>,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>częstość wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wynosiła 50,3% w grupie ADA oraz 58,6% w grupie PLC.</p> <p>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 1,3% w grupie ADA oraz 1,3% w grupie PLC. Podczas fazy I badania <i>PIONEER II</i>, częstość wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wynosiła 57,1% w grupie ADA oraz 63,2% w grupie PLC. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 1,8% w grupie ADA oraz 3,7% w grupie PLC.</p> <p>Chorzy na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, mogą zastosować terapię czynnikiem anty-TNF, w szczególności, kiedy wymagają oni długookresowego leczenia antybiotykami w celu kontrolowania choroby, doznają szybkiego zaostrzenia choroby w momencie zaprzestania antybiotykoterapii, lub kiedy nie wykazują wtórnego zakażenia bakteryjnego.</p> <p>Adalimumab został zarejestrowany we wskazaniu HS przez FDA w roku 2016. Wskazano, że infliksymab może zostać zastosowany jako alternatywna terapia anty-TNF.</p>
<i>Kim 2016</i>	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Baza Medline (od 1946 r.); Baza Embase (od 1996 r.). Dodatkowo wnioskowano o uzupełniające informacje od firmy odpowiedzialnej za lek. Przeszukano także pozycje bibliograficzne z opublikowanej literatury, rejestry badań klinicznych/ baz danych oraz strony internetowe.</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania podskórnie adalimumabu u chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 8 publikacji, wszystkie dotyczyły stosowania adalimumabu.</p> <p>W badaniach klinicznych (<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>), większy odsetek chorych otrzymujących adalimumab (w porównaniu do placebo) osiągnął odpowiedź kliniczną w 12. tygodniu badania.</p> <p>Adalimumab wykazał potencjał do obniżenia wysokiego poziomu dolegliwości związanych z jakością życia u chorych na HS i zwiększenia satysfakcji chorego z leczenia w porównaniu do PLC.</p> <p>Adalimumab jest skutecznym i ogólnie dobrze tolerowanym lekiem dla chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania baz: 22.08.2016 r.		<p>ciężkiego. Jest także pierwszym lekiem dopuszczonym do stosowania w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych w wymienionym wskazaniu.</p> <p>Odpowiedź HiSCR, była ogólnie utrzymana, w dłuższym okresie obserwacji, na takim samym poziomie, przy ciągłej terapii, z chwilowym obniżeniem odpowiedzi HiSCR, w związku z redukcją dawki lub przerwaniem strategii leczenia. Profil bezpieczeństwa ADA u chorych na HS o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia był zgodny z dotychczas poznany profil bezpieczeństwa badanego leku. Badania oparte o kliniczne doświadczenie z ADA u chorych na HS o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia, potwierdzają te wyniki.</p>
Andersen 2016	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline; Baza The Cochrane Library; Web of Science. Data przeszukania baz: zakres od 2010 r. do marca 2016 r.	W publikacji przedstawiono aktualne strategie terapeutyczne w leczeniu HS, w oparciu o przeegląd systematyczny.	<p>Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 79 publikacji, z czego 13 dotyczyło stosowania adalimumabu.</p> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy z 2012 roku, wykazano, że po 16 tygodniach terapii odsetek chorych z 2.-stopnią poprawą w skali HS-PGA wynosił 3,9% w grupie PLC i 17,6% w grupie stosującej ADA co tydz., a różnica była istotna statystycznie. Znamiennych różnic nie wykazano między grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. W badaniach klinicznych III fazy (<i>PIONEER I</i> i <i>II</i>) wykazano korzystny wpływ terapii ADA w zakresie częstości występowania odpowiedzi HiSCR. Odpowiedź ta wystąpiła u 41,8% chorych stosujących ADA w badaniu <i>PIONEER I</i> oraz u 26% otrzymujących PLC. W badaniu <i>PIONEER II</i> odpowiedź HiSCR wystąpiła u 58,9% chorych w grupie ADA i 27,6% chorych leczonych PLC. W obu badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach. W badaniu <i>PIONEER II</i> wykazano także korzystny wpływ ADA (vs PLC) w odniesieniu</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>do oceny w skali EQ-5D, nasilenia bólu w skali VAS i DLQI. Wyniki obu badań wskazują także na większe zadowolenie chorych z leczenia w przypadku grup stosujących ADA niż PLC. Nie odnotowano w okresie badawczym przypadków zgonu. W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano odmiedniczkowe zapalenie nerek (1 chory w grupie ADA) i raka piersi (1 chorych w grupie PLC).</p> <p>Stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w tym wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych, zdaje się mieć klinicznie znaczący wpływ na HS. Nie jest do końca jasne, czy istnieją różnice dla poszczególnych przeciwciał, pomiędzy skutecznością infliksymabu a adalimumabu, ponieważ, jak dotąd, nie przeprowadzono bezpośredniego porównania.</p>
<p><i>Ingram 2015</i> (wraz z publikacją <i>Ingram 2016</i> i publikacją <i>Ingram 2017</i>)</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA <i>Ingram 2015</i>: Skala AMSTAR 2: wysoka</p>	<p>Baza The Cochrane Library (wydanie 7, 2015 r.); Baza Medline (od 1946 r.); Baza Embase (od 1974 r.); Baza Lilacs (od 1982 r.). Dodatkowo przeszukano także 5 rejestrów badań klinicznych oraz materiały konferencyjne z 8 konferencji dermatologicznych Data przeszukania baz: 13.08.2015 r. <i>Ingram 2017</i>: Data przeszukania baz: 1983-2016 r.</p>	<p>Celem przeglądu była ocena wpływu różnych interwencji na HS u osób w różnym wieku.</p>	<p><i>Ingram 2015, Ingram 2016</i>: Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 12 publikacji, z czego 2 dotyczyły stosowania adalimumabu. Zaobserwowano znaczącą różnicę w redukcji wyniku DLQI (z korzyścią dla adalimumabu stosowanego w dawce 40 mg co tydz. względem placebo, po 16 tygodniach stosowania (obniżenie o 4,0 punktu (95 % CI; obniżenie od 6,49 do 1,51 punktu), co w przybliżeniu równa się minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID, ang. <i>minimal clinically important difference</i>)). Nie wykazano znaczących różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą, w której ADA podawany był co tydz. i grupą PLC (ryzyko względne: 2,00; 95% CI: 0,38 do 10,44). Nie wykazano także różnic, pomiędzy częstotliwością przerywania leczenia w obu wymienionych grupach (ryzyko względne: 5,00; 95% CI: 0,25 do 101,63). Także dla odsetka chorych, którzy doświadczyli zakażenia jako jednego ze zdarzeń niepożądanych, nie wykazano różnic</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>między grupami (ryzyko względne: 0,94; 95% CI: 0,55 do 1,62).</p> <p>Jakość dowodów na skuteczność terapii adalimumabem jest umiarkowana, z uwagi na fakt, że wielkość efektu oparto na danych otrzymanych tylko z jednego badania.</p> <p>Pomimo faktu, że autorzy badania zauważyli, że ogólnie jakość dowodów była niska, infliksymab i adalimumab były prawdopodobnie najskuteczniejszymi terapiami.</p> <p>ADA stosowany co tydz. wykazał lepszą skuteczność względem PLC, zarówno prawie dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych jak i efektu ekonomicznego. Średnia wyniku TWPI wynosiła -19,5 (95% CI: -30,07 do -8,93).</p> <p><i>Ingram 2017:</i></p> <p>Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 16 publikacji, z czego 4 dotyczyły stosowania adalimumabu.</p> <p>Istnieją wysokiej jakości dowody na korzyści z podawania dawki adalimumabu raz w tygodniu, podczas gdy podawanie dawki co drugi tydzień jest nieskuteczne.</p> <p>Według wyników przeprowadzonej meta-analizy, obniżenie wyniku DLQI dla porównania adalimumabu z placebo, wynosi odpowiednio 2,8 punktu (95% CI, -3,7 do -2,0 punktu) dla ADA co tydz. i 1,6 punktu (95% CI, -3,9 do 0,6 punktu) dla ADA co 2 tyg. które jest znacząca różnicą, ale mniejszą niż uznana MCID, wynosząca 4,0 punktu.</p> <p>Dla ADA stosowanego w dawce 40 mg co tydz., w porównaniu do PLC, nie zanotowano wzrostu w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ryzyko względne: 2,00; 95% CI: 0,38 do 10,44) oraz zakażeń (ryzyko względne: 0,94; 95% CI: 0,55 do 1,62).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Van Rappard 2013</i></p>	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase; Baza Central Ovid Medline (od 1948 do 14.07.2011 r.); Baza Ovid Embase (od 1980 do 14.07.2011 r.) Baza The Cochrane Library (do 11.03.2011 r.). Dodatkowo wnioskowano o informacje od firmy odpowiedzialnej dany lek. Dokonano także sprawdzenia listy referencji włączonych artykułów, w celu odnalezienia dodatkowych, istotnych badań.</p>	<p>Celem było przedstawienie przeglądu aktualnych dowodów dotyczących leczenia HS inhibitorami TNF-alfa poza wskazaniami rejestracyjnymi⁶³.</p>	<p>Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 65 publikacji, z czego 18 dotyczyło stosowania adalimumabu.</p> <p>W badaniu <i>Kimball 2012</i> po 16 tyg. odnotowano istotną statystycznie różnicę w przypadku ogólnej oceny stanu chorego między grupą ADA co tydz. a grupą PLC. Istotną statystycznie różnicę między tymi grupami odnotowano także dla wyniku w skali DLQI oraz zmniejszenia nasilenia bólu w skali VAS. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą ADA co dwa tyg. oraz PLC.</p> <p>W badaniu <i>Kimball 2012</i> ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko, w zbliżonej częstości we wszystkich grupach.</p> <p>W oparciu o dane dotyczące skuteczności otrzymane z opisów przypadków, odpowiedź na leczenie od umiarkowanej do dobrej, wystąpiła u 82% chorych leczonych infliksymabem i 76% chorych leczonych adalimumabem. Ze względu na umiarkowaną jakość dowodów, jedynie słabe zalecenie wydaje się być odpowiednie.</p> <p>W przypadku, kiedy konwencjonalne opcje leczenia zawiodą, stosowanie inhibitorów TNF-alfa może być dobrym uzupełnieniem leczenia ciężkich nawracających przypadków HS.</p> <p>Obiecujące wydaje się być stosowanie adalimumabu w wyższych dawkach.</p>

⁶³ Na dzień ukończenia redagowania przeglądu, ADA nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu HS.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Gisondi 2013</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline; Data przeszukania bazy: od 2000 roku do kwietnia 2013 roku.	Celem przeglądu była ocena wpływu antagonistów TNF-alfa na jakość życia związaną ze zdrowiem, w wybranych chorobach skórnych, np. przewlekłej łuszczycy plackowatej, chorobie Behçeta, ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych, piodermi zgorzelinowej.	Wykorzystanie inhibitorów TNF-alfa, w szczególności przeciwciał monoklonalnych, może być skuteczne w leczeniu HS o ciężkim nasileniu. Zgodnie z wynikami badania <i>Kimball 2012</i> , dla ADA podawanego raz w tyg., uzyskano zmniejszenie objawów oraz poprawę stanu chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, lub nie tolerowali doustnych antybiotyków.
<i>Blok 2013</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline; Baza Embase; Data przeszukania baz: maj 2012 r. Przeszukaną także pozycje bibliograficzne włączonych publikacji.	Celem przeglądu była ocena wszystkich dotychczasowych dowodów dotyczących stosowania układowych leków immunosupresyjnych i układowych retinoidów w leczeniu HS oraz ocena ich aktualnej pozycji w leczeniu HS.	Ogółem, w przeglądzie uwzględniono 87 publikacji, z czego 15 dotyczyło stosowania adalimumabu. Istotną odpowiedź na zastosowanie ADA wykazało ogółem 30 (44%) z 68 przebadanych chorych, 24 (35%) chorych wykazało umiarkowaną odpowiedź, a 14 (21%) chorych nie odpowiedziało na leczenie. W oparciu o otrzymane wyniki, najbardziej efektywne w leczeniu HS okazały się: infliksymab i adalimumab. (odpowiedź na leczenie wystąpiła u odpowiednio 89%, 79% chorych). W przypadku acytretyny, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 95% chorych). Jednakże, w związku z tym, że wyniki otrzymane dla acytretyny, oparto na znacznie mniejszej liczbie chorych oraz niższym poziomie dowodów niż wyniki uzyskane dla infliksymabu i adalimumabu, należy zachować ostrożność dokonując bezpośredniego porównania skuteczności wymienionych leków.

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE								
		Blok 2013	Ingram 2015 (wraz z Ingram 2016 i Ingram 2017)	Kim 2016	Maarouf 2018	Saunte 2017	Van Rappard 2013	Zouboulis 2018	Gisoni 2013	Andersen 2016
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE								
		<i>Blok 2013</i>	<i>Ingram 2015 (wraz z Ingram 2016 i Ingram 2017)</i>	<i>Kim 2016</i>	<i>Maarouf 2018</i>	<i>Saunte 2017</i>	<i>Van Rappard 2013</i>	<i>Zouboulis 2018</i>	<i>Gisoni 2013</i>	<i>Andersen 2016</i>
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Nie	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. Kimball 2012

Kimball 2012 [Kimball 2012, Kimball 2016a, Scheinfeld 2016, EMA 2015]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, z równoległymi grupami, fazy II, podwójnie zaślepienie wraz z otwartą fazą przedłużoną badania, wielośrodkowe, międzynarodowe (w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy stosującej ADA co drugi tydzień, w tym także wyników dla fazy otwartej badania, w której również stosowano ADA co drugi tydzień⁶⁴)</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup przy pomocy zwalidowanego systemu z odpowiednią wielkością bloków – Web-Rando (schemat opracowany przez statystyków z firmy sponsorującej badanie). Zastosowano schemat randomizacji centralnej. Chorych przydzielono do grup badanych i grupy kontrolnej w stosunku 1:1: 1 przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. <i>interactive voice response</i>) oraz interaktywnego systemu internetowego (IWR, ang. <i>interactive web response system</i>). Chorych stratyfikowano w oparciu o stopień nasilenia choroby w skali Hurley (stopień III vs stopień I lub II, odsetek chorych w III stopniu nie mógł przekraczać 50%);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne (przez 16 tygodni);</p> <p>Opis metody zaślepienia: interwencję badaną i placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji; w badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z fazy zaślepionej badania utracono łącznie 12 (7,8%) ze 154 zrandomizowanych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> * w grupie ADA (40 mg co tydz.) utracono 6 (11,8%) z 51 chorych, w tym po 1 (2,0%) chorym z powodu: wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu, braku skuteczności leczenia i utraty z okresu obserwacji. 2 (3,9%) chorych utracono z innych przyczyn; * w grupie ADA (40 mg co 2 tyg.) utracono 1 (1,9%) z 52 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; * w grupie PLC utracono 5 (9,8%) z 51 chorych, w tym 2 (3,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (3,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (2,0%) chorego z powodu przekroczenia dozwolonej dawki leku; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁶⁵: tak, wyniki dotyczące skuteczności dla fazy zaślepionej badania zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych z populacji ITT, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego. Dodatkowo w publikacji EMA 2015 przedstawiono analizę <i>post-hoc</i> dla populacji mITT (chorzy u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3, liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 26 (Dania, Niemcy, Holandia i Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: 16 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania przez 36 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>

⁶⁴ Chorzy w czasie fazy otwartej mogli otrzymać ADA co tydzień jedynie, jeśli w czasie oceny po 28. lub 31. tygodniu odpowiedź na leczenie została uznana za nieoptymalną (HS-PGA ≥ 3 . pkt.)

⁶⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Kimball 2012 [Kimball 2012, Kimball 2016a, Scheinfeld 2016, EMA 2015]

Kryteria włączenia:

- * ≥ 18 r.ż.;
- * rozpoznanie HS co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją;
- * ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (co najmniej umiarkowany stopień nasilenia choroby w skali HS-PGA) występujące w co najmniej 2 obszarach anatomicznych;
- * stabilna choroba co najmniej 2 miesiące przed kwalifikacją i w chwili rozpoczęcia badania (w oparciu o wywiad lekarski);
- * brak odpowiedzi lub nietolerancja leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie (na podstawie oceny badacza);
- * w przypadku kobiet – faza pomenopauzalna lub sterylizacja chirurgiczna bądź stosowanie skutecznych metod antykoncepcji na 90 dni przed kwalifikacją do badania, w czasie trwania badania oraz przez 150 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub partner po zabiegu wazektomii, ujemny wynik serologicznego testu ciążowego w czasie kwalifikacji do badania oraz ujemny wynik testu ciążowego na podstawie próbek moczu w chwili włączenia do badania;
- * ujemny wynik próby tuberkulinowej oraz badania radiograficznego klatki piersiowej (w przypadku wyniku dodatniego przed podaniem badanego leku konieczne było wdrożenie i ukończenie leczenia profilaktycznego);
- * dobry ogólny stan zdrowia (w oparciu o wywiad lekarski, wyniki badań laboratoryjnych, badanie elektrokardiograficzne i badanie fizykalne);
- * zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji podskórnych (lub obecność wykwalifikowanej osoby, która może wykonać wstrzyknięcie).

Kryteria wykluczenia:

- * leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub innego leku z grupy anti-TNF w wywiadzie;
- * stosowanie układowego leczenia niebiologicznego w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- * inne czynne choroby skóry (np. zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), które mogą zaburzyć ocenę HS;
- * w przypadku chorych stosujących dozwolone w badaniu antybiotyki – niestosowanie ustabilizowanej dawki leków na co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją;
- * stosowanie natalizumabu w wywiadzie;
- * istotne kliniczne uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie ostatniego roku;
- * dysplazja lub nowotwór w wywiadzie (w tym chłoniak lub białaczka), inny niż niezłośliwy rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokokomórkowy lub zlokalizowany rak szyjki macicy (stadium in situ);
- * ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania;
- * nadwrażliwość na substancje pomocnicze wymienione w ulotce dla adalimumabu w wywiadzie;
- * zakażenie wymagające podania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych (w czasie 30 dni przed włączeniem do badania dla podania dożylnego i 14 dni dla podania doustnego);
- * niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (III lub IV stopień według NYHA), zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub inny stan w wywiadzie, w którym, w opinii badacza, udział chorego w badaniu wiąże się z ryzykiem;
- * choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;
- * listerioza, histoplazmoza, przewlekłe lub aktywne zakażenie wątroby typu B, zakażenie wirusem HIV, zespół nabytego niedoboru odporności, przewlekłe nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica w wywiadzie;
- * ocena badacza, na podstawie której chory jest nieodpowiednim kandydatem (z jakiegokolwiek przyczyny) lub nie będzie w stanie stosować się do protokołu badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ADA 40 mg)	Grupa badana (ADA 40 mg co 2 tyg. +BSC) ⁶⁶	Grupa kontrolna (PLC+BSC)
----------	--------------------------	---	---------------------------

⁶⁶ Wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w raporcie, przedstawiono dla niej jedynie dane demograficzne

Kimball 2012 [Kimball 2012, Kimball 2016a, Scheinfeld 2016, EMA 2015]			
		co tydz. +BSC)	
Liczba chorych		51	52
Mężczyźni, n (%)		15 (29,4)	14 (26,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		35,1 (10,7)	36,1 (12,5)
Rasa, n (%)	Biała	37 (72,5)	36 (69,2)
	Czarna	9 (17,6)	12 (23,1)
Palenie tytoniu, n (%)		30 (58,8)	26 (50,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		95,4 (22,9)	99,8 (26,8)
BMI [kg/m ²], n (%)	<25	9 (17,6)	6 (11,5)
	≥25-<30	12 (23,5)	11 (21,2)
	≥30	30 (58,8)	35 (67,3)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		11,3 (9,1)	10,9 (9,0)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]*		21,5 (33,1)	17,8 (2,9)
Stopień nasilenia w skali Hurley, n (%)	I	8 (15,7)	9 (17,3)
	II	28 (54,9)	28 (53,8)
	III	15 (29,4)	15 (28,8)
Stopień aktywności choroby w skali HS-PGA, n (%)	Umiarkowany	35 (68,6)	35 (67,3)
	Ciężki/bardzo ciężki	16 (31,4)	16 (30,8)
Stosowanie doustnej doksycykliny lub minocykliny w wywiadzie, n (%)		9 (17,6)	5 (9,6)
Leczenie miejscowe w wywiadzie, n (%)		23 (45,1)	26 (50,0)
Leczenie układowe w wywiadzie, n (%)**		50 (98,0)	52 (100,0)
Stosowanie leków przeciwbólowych w wywiadzie, n (%)		17 (33,3)	17 (32,7)
Stosowanie opioidów w wywiadzie, n (%)		7 (13,7)	7 (13,5)
Nasilenie bólu skóry w skali VAS, średnia (SD) [mm]		52,0 (24,5)	53,0 (26,4)
Ocena jakości życia w skali DLQI, średnia (SD)		16,4 (7,5)	13,5 (7,7)
Ocena objawów depresji według kwestionariusza PHQ-9, średnia (SD)		11,1 (7,0)	8,1 (6,1)
PHQ-9 <10, n (%)		25 (49,0)	34 (66,7)
Ocena upośledzenia produktywności pracy w skali TWPI, średnia (SD)		45,5 (32,8)	35,1 (29,5)
Liczba ropni, średnia (mediana)		1,6 (0)	1,4 (1,0)
Ropnie, n (%)		20 (39,2)	29 (55,8)
Liczba sączących się przetok, średnia (mediana)		5,6 (1,0)	2,7 (1,0)
Sączące się przetoki, n (%)		30 (58,8)	28 (53,8)
Liczba guzków zapalnych, średnia (mediana)		10,4 (7,0)	11,5 (7,0)
Guzki zapalne, n (%)		50 (98,0)	48 (92,3)

Kimball 2012 [Kimball 2012, Kimball 2016a, Scheinfeld 2016, EMA 2015]				
Dane demograficzne dla podgrupy: AN \geq3, liczba sączących się przetok \leq20 (analiza <i>post-hoc</i> w publikacji Kimball 2016a)				
Liczba chorych		44	45	43
Mężczyźni, n (%)		13 (29,5)	12 (26,7)	14 (32,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,6 (10,68)	36,1 (12,77)	37,7 (12,01)
Rasa, n (%)	Biała	32 (72,7)	34 (75,6)	31 (72,1)
	Czarna	8 (18,2)	7 (15,6)	7 (16,3)
	Inna***	4 (9,1)	4 (8,9)	5 (11,6)
Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości), n (%)		32 (72,7)	28 (62,2)	35 (81,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		91,9 (21,66)	99,8 (28,15)	98,9 (24,30)
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	31,9 (7,79)	35,2 (9,71)	34,7 (7,55)
	\geq 30 (otyłość), n (%)	24 (54,5)	30 (66,7)	33 (76,7)
	\geq 40 (otyłość chorobliwa), n (%)	8 (18,2)	14 (31,1)	13 (30,2)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		12,1 (9,34)	11,4 (8,48)	13,3 (9,53)
Stopień aktywności choroby w skali HS-PGA, n (%)	Umiarkowany	31 (70,5)	30 (66,7)	28 (65,1)
	Ciężki/bardzo ciężki	13 (29,5)	14 (31,1)	15 (34,9)
Stopień nasilenia w skali Hurley, n (%)	I	8 (18,2)	7 (15,6)	6 (14,0)
	II	25 (56,8)	25 (55,6)	24 (55,8)
	III	11 (25,0)	13 (28,9)	13 (30,2)
Nasilenie bólu skóry w skali VAS, średnia (SD) [mm]		51,7 (25,70)	53,3 (26,11)	60,2 (28,26)
Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa, mediana		65,5	63,5 [^]	78,0
Dane demograficzne dla podgrupy kobiet (analiza <i>post-hoc</i> w publikacji Gottlieb 2016)				
Liczba chorych		36	38	36
Wiek, średnia (SD) [lata]		35,0 (9,67)	34,5 (11,57)	35,3 (10,43)
Rasa, n (%)	Biała	29 (80,6)	25 (65,8)	28 (77,8)
	Czarna	5 (13,9)	10 (26,3)	7 (19,4)
	Inna^^	2 (5,6)	3 (7,9)	1 (2,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		94,1 (22,56)	93,4 (27,24)	95,1 (21,98)
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	34,3 (8,35)	36,5 (9,76)	34,6 (2,22)
	<25, n (%)	4 (11,1)	4 (10,5)	3 (8,3)
	25 do <30, n (%)	9 (25,0)	7 (18,4)	6 (16,7)
	30 do <40, n (%)	14 (38,9)	12 (31,6)	18 (50,0)
	\geq 40, n (%)	9 (25,0)	15 (39,5)	9 (25,0)
Aktywność choroby w skali HS-PGA, n (%)	Umiarkowana	29 (80,6)	27 (71,1)	25 (69,4)
	Ciężka/Bardzo ciężka	7 (19,4)	10 (26,3)	10 (27,8)
Nasilenie bólu skóry w skali VAS, średnia (SD) [mm]		55,6 (24,72)	54,8 (24,87)	58,1 (30,51)

Kimball 2012 [Kimball 2012, Kimball 2016a, Scheinfeld 2016, EMA 2015]				
Stopień nasilenia w skali Hurley, n (%)	I/II ^{^^^}	29 (80,6)	28 (73,7)	28 (77,8)
	III	7 (19,4)	10 (26,3)	8 (22,2)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg). Chorzy otrzymywali 4 iniekcje w 0. tygodniu, 2 w 2. tygodniu, po 1 iniekcji co tydzień od 3 do 15. tygodnia oraz 2 iniekcje w 16. tygodniu.</p> <p>W drugiej grupie badanej chorzy stosowali w badaniu ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień (od 1. do 15 tygodnia, po początkowej dawce wynoszącej 80 mg w tygodniu 0.) Wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w raporcie.</p> <p>W czasie fazy otwartej badania wszyscy chorzy stosowali ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień, dlatego też wyniki dla tej fazy również nie zostały uwzględnione w raporcie.</p> <p>Interwencja kontrolna: Placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p>Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać antybiotyki doustne (tetracyklina, doksycyklina lub minocyklina) bądź antybiotyki miejscowe (klindamycyna), o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania. Jeśli u chorego występował bardzo bolesny ropień, w czasie fazy zaślepionej badacz mógł dwukrotnie podjąć działania, tj. podać doogniskowo acetonid triamcynolonu, naciąć zmianę lub zastosować drenaż.</p> <p>Według danych wskazanych w publikacji <i>EMA 2015</i>, leczenie wspomagające w czasie trwania badania stosowało ogółem 93,5% chorych, w tym najczęściej ibuprofen (20%), paracetamol (16%), triamcynolon (10%) i minocyklinę (7% chorych).</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * odpowiedź HiSCR; * odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA; * ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok; * wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa; * nasilenie bólu; * jakość życia; * produktywność w pracy; * wynik kwestionariusza PHQ-9; * stosowanie terapii ratunkowych; * stężenie CRP; * profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * dane dla ADA stosowanego co 2 tygodnie (w tym punkty końcowe dotyczące fazy otwartej badania); * punkty końcowe dotyczące tworzenia przeciwciał przeciw ADA; * zdarzenia niepożądane z badania <i>Kimball 2012</i> (w tym w publikacji <i>Gottlieb 2016</i>) których nie odnotowano u żadnego chorego w grupie badanej i w grupie kontrolnej (z uwagi na bardzo dużą liczbę przedstawionych w badaniu zdarzeń niepożądanych); * wyniki cząstkowe po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia (w raporcie uwzględniono jedynie dane po 12 i 16 tygodniach terapii); * wyniki z publikacji <i>EMA 2015</i> przedstawione dla populacji innych niż ITT-1 (tj. wyniki dla chorych stosujących ADA w dawce 40 mg co 2 tygodnie i wyniki z fazy przedłużonej badania); * dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w publikacji <i>EMA 2015</i> które przedstawiono w ramach analizy zintegrowanej, łącznie dla kilku badań klinicznych. 				

*wynik dla N=38 chorych w grupie ADA 40 mg co tydz., N=40 chorych w grupie ADA 40 mg co 2 tyg. i N=39 chorych w grupie PLC

**wśród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (N=154), antybiotyki stosowane w ramach leczenia układowego przyjmowało w przeszłości 144 (93,5% chorych), w tym u 104 (72,2%) ze 144 chorych nie wykazano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie. Wśród pozostałych rodzajów terapii układowej 29 (18,8%) chorych stosowało kortykosteroidy, a 28 (18,2%) chorych przyjmowało retinoidy

***w tym azjatycka, rdzenni Amerykanie/rdzenni mieszkańcy Alaski, rdzenni mieszkańcy Hawajów lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku, inne rasy oraz chorzy wielu ras

^dla N=44

^^w tym azjatycka, inna i chorzy wielu ras

^^^I stopień występował u 18 chorych (6 w grupie ADA co tydz., 5 w grupie PLC i 7 chorych w grupie ADA co 2 tyg.)

7.7.2. PIONEER I

Badanie <i>PIONEER I</i> [Kimball 2016b, Giamarellou-Bourboulis 2017, EMA 2015]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, z dwiema podwójnie zaślepienymi fazami badania, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: zastosowano schemat randomizacji centralnej. Chorych przydzielano do grup badanych i grup kontrolnych przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. <i>interactive voice response</i>) oraz interaktywnego systemu internetowego (ang. <i>interactive web response</i>).</p> <p>W pierwszej fazie badania chorych randomizowano do grup ADA lub PLC w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano w oparciu o stopień nasilenia choroby w skali Hurley (stopień III vs stopień II) ustalony na początku badania.</p> <p>W drugiej fazie badania chorzy, którzy w fazie pierwszej otrzymywali ADA, zostali ponownie randomizowani do grup (w 12 tyg. badania): ADA 40 mg co tydz., ADA 40 mg co 2 tyg. lub PLC, w stosunku 1:1:1. Chorych stratyfikowano w oparciu o stopień nasilenia choroby w skali Hurley oraz odpowiedź HiSCR (odpowiedź na leczenie vs brak odpowiedzi na leczenie) na początku fazy drugiej badania. Chorzy, których w pierwszej fazie badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy otrzymującej ADA (160 mg w tyg. 12, 80 mg w tyg. 14 i 40 mg co tydz. do 35. tyg.)⁶⁷;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: interwencję badaną oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji; w badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.</p> <p>W celu utrzymania zaślepienia, chorzy, których w pierwszej fazie przypisano do grupy ADA, zostali zrandomizowani w drugiej fazie badania do grup ADA lub PLC, natomiast chorzy, których w pierwszej fazie badania przypisano do grupy PLC, zostali zrandomizowani do otrzymywania ADA.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w fazie pierwszej badania utracono łącznie 17 (5,5%) z 307 zrandomizowanych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> * w grupie ADA (40 mg co tydz.) utracono 8 (5,2%) z 153 chorych, w tym po 1 (0,7%) chorym z powodu: utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu, 2 (1,3%) chorych utracono z innych przyczyn, a 4 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; * w grupie PLC utracono 9 (5,8%) z 154 chorych, w tym 2 (1,3%) chorych przed podaniem pierwszej dawki leku, po 1 (0,6%) chorym z powodu naruszenia protokołu i wycofania zgody na udział w badaniu oraz 7 (4,5%) chorych po podaniu pierwszej dawki leku, w tym 1 (0,6%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 2 (1,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 4 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. <p>W fazie drugiej badania, łącznie utracono 120 (41,4%) z 290 zrandomizowanych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> * w grupie ADA (40 mg co tydz.), w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali PLC, utracono 52 (35,9%) ze 145 chorych, w tym 1 (0,7%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia, po 5 (3,4%) chorych z powodu: wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji oraz z innych przyczyn, 6 (4,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz 30 (20,7%) chorych z powodu IVRS⁶⁸;

⁶⁷ Z uwagi na kryteria PICOS z drugiej fazy badania, kryteria włączania do analizy spełnia tylko grupa chorych kontynuująca stosowanie ADA co tydzień

⁶⁸ Utrata z powodu IVR obejmowała chorych, którzy doświadczyli: utraty odpowiedzi, pogorszenia objawów lub braku poprawy i zostali oni poinstruowani do zaprzestania uczestnictwa w tej fazie badania oraz wzięcia udziału w przedłużonej otwartej fazie badania

Badanie PIONEER I [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]

- * w grupie ADA (40 mg co 2 tyg.), w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali ADA co tydz., utracono łącznie 21 (43,8%) z 48 chorych, w tym 1 (2,1%) chorego z innych przyczyn, 2 (4,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz 18 (37,5%) chorych z powodu IVR;
- * w grupie ADA (40 mg co tydz.), w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali ADA co tydz., utracono łącznie 20 (41,7%) z 48 chorych, w tym 1 (2,1%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, po 2 (4,2%) chorych z powodu: wycofania zgody na udział w badaniu, braku skuteczności leczenia oraz z innych przyczyn, a także 13 (27,1%) chorych z powodu IVR;
- * w grupie PLC, w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali ADA, utracono łącznie 27 (55,1%) z 49 chorych, w tym po 1 (2,0%) chorym z powodu: wystąpienia zdarzenia niepożądanego, braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji i z innych przyczyn oraz 23 (46,9%) chorych z powodu IVR.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności badania zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych z populacji ITT, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 101 (14 krajów – Europa, Stany Zjednoczone Ameryki, Australia i Kanada);

Okres obserwacji: 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.);

Analiza statystyczna: porównania statystyczne dla pierwszorzędowych i uporządkowanych drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w porządku hierarchicznym. Poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * ≥ 18 r.ż.;
- * rozpoznanie HS co najmniej 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- * ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zdefiniowane jako obecność zmian w co najmniej 2 wyodrębnionych obszarach anatomicznych, przy czym stopień jednej ze zmian musiał zostać określony jako II lub III wg skali Hurley;
- * niewystarczająca odpowiedź na leczenie HS (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub nietolerancja leczenia, bądź przeciwwskazanie względem leczenia doustnymi antybiotykami;
- * stabilna choroba co najmniej 2 miesiące przed kwalifikacją i w chwili rozpoczęcia badania (w oparciu o wywiad lekarski);
- * obecność ≥ 3 ropni i guzków zapalnych w chwili rozpoczęcia badania;
- * w przypadku kobiet – faza pomenopauzalna (przynajmniej przez okres 1 roku) lub sterylizacja chirurgiczna bądź stosowanie skutecznych metod antykoncepcji na 90 dni przed kwalifikacją do badania, w czasie trwania badania oraz przez 150 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub partner po zabiegu wazektomii, ujemny wynik serologicznego testu ciążowego w czasie kwalifikacji do badania oraz ujemny wynik testu ciążowego na podstawie próbki moczu w chwili włączenia do badania;
- * zgoda na codzienne stosowanie (przez cały okres trwania badania) jednego z antyseptycznych środków miejscowych, na obszary objęte HS (chlorheksydyna, triklosan, nadtlenek benzoilu);
- * ujemny wynik próby tuberkulinowej oraz badania radiograficznego klatki piersiowej (w przypadku wyniku dodatniego przed podaniem badanego leku konieczne było wdrożenie i ukończenie leczenia profilaktycznego);
- * dobry ogólny stan zdrowia (w oparciu o wywiad lekarski, wyniki badań laboratoryjnych, badanie elektrokardiograficzne i badanie fizykalne);
- * zdolność do samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych (lub obecność wykwalifikowanej osoby, która może wykonać wstrzyknięcie).

Kryteria wykluczenia:

- * leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub innego leku z grupy anti-TNF w wywiadzie;
- * stosowanie układowego leczenia niebiologicznego w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- * inne czynne choroby skóry (np. zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), które mogą zaburzyć ocenę HS;
- * leczenie HS jakimkolwiek doustnym antybiotykiem na 28 dni przed rozpoczęciem badania;
- * stosowanie terapii miejscowych HS wydawanych na receptę na 14 dni przed rozpoczęciem badania;

Badanie PIONEER I [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]

- * stosowanie doustnych, towarzyszących leczeniu HS leków przeciwbólowych (włączając opioidy) na 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- * wymaganie lub podejrzenie wymagania zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych z jakiegokolwiek powodu (wyłączając tramadol);
- * liczba sączących się przetok >20 przed rozpoczęciem badania;
- * terapia jakimkolwiek badanym lekiem chemicznym lub biologicznym na 30 dni lub okres 5. czasów półtrwania (którykolwiek okres był dłuższy) przed rozpoczęciem badania;
- * wcześniejsze wystawienie na działanie leku biologicznego, który ma potencjał lub znane powiązanie z postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (np. natalizumab, rytuksymab lub efalizab);
- * istotne kliniczne uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie ostatniego roku;
- * dysplazja lub nowotwór w wywiadzie (w tym chłoniak lub białaczka), inny niż niezłośliwy rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy lub zlokalizowany rak szyjki macicy (stadium *in situ*);
- * ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania;
- * nadwrażliwość na substancje pomocnicze wymienione w ulotce dla adalimumabu w wywiadzie;
- * zakażenie wymagające podania antybiotyków, leków przeciwvirusowych lub przeciwgrzybiczych (w czasie 30 dni przed włączeniem do badania dla podania dożylnego i 14 dni dla podania doustnego) oprócz dozwolonego leczenia gruźlicy;
- * niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (III lub IV stopień według NYHA), zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub inny stan w wywiadzie, w którym, w opinii badacza, udział chorego w badaniu wiąże się z ryzykiem;
- * choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;
- * listerioza, histoplazmoza, przewlekłe lub aktywne zakażenie wątroby typu B, zakażenie wirusem HIV, zespół nabytego niedoboru odporności, przewlekłe nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica w wywiadzie;
- * istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych przed kwalifikacją;
- * ocena badacza, na podstawie której chory jest nieodpowiednim kandydatem (z jakiegokolwiek przyczyny) lub nie będzie w stanie stosować się do protokołu badania.

Dane demograficzne (faza pierwsza badania)

Parametr	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)
Liczba chorych	153	154
Mężczyźni, n (%)	62 (40,5)	49 (31,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,2 (10,8)	37,8 (11,3)
Rasa, n (%)*	Biała	116 (75,8)
	Czarna	33 (21,6)
	Inna	4 (2,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	97,1 (24,9)	99,3 (25,13)
BMI [kg/m ²], średnia (SD) [kg]	33,0 (7,6)/N=152	34,5 (7,9)
Stopień nasilenia choroby w skali Hurley, n (%)**	II	80 (52,3)
	III	73 (47,7)
Leczenie układowe w wywiadzie, n (%)	71 (46,4)	63 (40,9)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	8,8 (1,1; 40,4)	9,4 (1,0; 43,0)
Leczenie operacyjne w wywiadzie, n (%)	21 (13,7)	13 (8,4)
Liczba zmian, średnia (SD)	Całkowita liczba ropni i guzków zapalnych	14,3 (11,9)
	Liczba ropni	2,8 (3,5)
	Liczba guzków zapalnych	11,5 (10,9)
		14,4 (14,8)
		2,7 (3,7)
		11,6 (13,9)

Badanie PIONEER I [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]			
	Liczba sączących się przetok	4,6 (5,2)	3,8 (4,4)
Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa, średnia (SD)***		151,0 (131,2)	147,3 (97,2)
Najgorsze nasilenie bólu skóry według oceny przez chorego, średnia (SD)^		5,1 (2,51) /N=151	4,8 (2,68) /N=146
Najgorsze nasilenie bólu skóry wskazane przez chorego u chorych z wynikiem ≥ 3 , średnia (SD)^		6,0 (1,8)/N=122	6,0 (2,0)/N=109
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]^		20,3 (25,0) /N=152	17,4 (20,2) /N=151
Ocena jakości życia w skali DLQI, średnia (SD)^^		16,3 (6,6)/N=151	16,0 (7,1)/N=153
BMI wg kategorii wagowych [kg/m ²], n (%)	Normalna <25	24 (15,7)	13 (8,4)
	Nadwaga ≥ 25 <30	31 (20,3)	38 (24,7)
	Otyłość ≥ 30 <40	72 (47,1)	68 (44,2)
	Chorobliwa otyłość ≥ 40	25 (16,3)	35 (22,7)
Terapia skojarzona w wywiadzie, n (%)#	Ibuprofen	64 (41,8)	64 (41,6)
	Paracetamol	34 (22,2)	39 (25,3)
Palenie tytoniu, n (%)##		81 (52,9)	92 (59,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana w pierwszej fazie badania: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).</p> <p>Interwencje badane w drugiej fazie badania: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień lub ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. (chorzy, którzy w fazie pierwszej badania zostali przypisani do grupy PLC, w fazie drugiej otrzymali ADA w dawce 40 mg co tydz. (od 16. tygodnia do 35. tygodnia; w 12. tygodniu i 14. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg, a w 13. tygodniu i 15. tygodniu podano dawkę PLC)).</p> <p>Interwencja kontrolna w pierwszej fazie badania: placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p>Interwencja kontrolna w drugiej fazie badania: placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p>W czasie fazy drugiej badania, chorzy, którzy przegrali terapię, mogli wziąć udział w przedłużonej otwartej fazie badania, jeżeli spełniali odpowiednie kryteria.</p> <p>W drugiej fazie badania, chorzy, którzy przegrali terapię i wzięli udział w fazie otwartej badania, zostali sklasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie w 36. tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy otrzymujący antybiotyki doustne w celu leczenia HS musieli zaprzestać stosowania terapii na przynajmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania. W czasie trwania badania stosowanie antybiotyków w ramach leczenia wspomagającego nie było dozwolone, za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p> <p>Jednoczesne stosowanie bandaży do opatrywania ran HS było dozwolone, z ograniczeniem do alginianów, hydrokoloidów i hydrożeli.</p> <p>Od większości chorych wymagano przejścia okresu wymywania środków przeciwbólowych przez 14 dni przed rozpoczęciem badania. W sytuacji kiedy ból chorego (związany, bądź niezwiązany z HS) ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania. W przypadku kiedy ból związany był z HS, jedynym zezwolonym w badaniu środkiem przeciwbólowym był ibuprofen (przyjmowany doustnie, w dawce do 800 mg co 6 godz.) bez przekraczania 3,2 g/24 godz. i/lub paracetamol (zgodnie z lokalnym dawkowaniem) i/lub w sytuacji gdy ból nie mógł być kontrolowany wymienionymi produktami w określonych dawkach, po rozpoczęciu badania, chorzy mogli zastosować tramadol (w dawce do 100 mg co 4 godz.) bez przekraczania 400 mg/24 godz. Od badania przesiewowego aż do 12. tyg. badania, chorzy musieli uzupełniać dziennik stosowania środków przeciwbólowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia ostrej bolesnej zmiany, wymagającej natychmiastowej interwencji, lekarz miał możliwość przeprowadzenia jednej z dwóch dozwolonych w protokole interwencji: zastrzyk (wykonany do wnętrza zmiany) z roztworu acetonidu triamcynolonu lub nacięcie i drenaż zmiany. W przypadku kiedy dokonano nacięcia i drenażu, należało kontynuować wymagane stosowanie środka antyseptycznego. Aplikowanie nowego leczenia układowego i miejscowego (w tym antybiotykowego) nie było dozwolone. W fazie pierwszej badania</p>			

Badanie PIONEER I [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]

każdy chory mógł skorzystać z 2 dozwolonych w protokole interwencji. Jeżeli chory wymagał zastosowania większej liczby interwencji w okresie pierwszych 12. tyg. badania, traktowano go jako utraconego z okresu obserwacji. W fazie drugiej badania dozwolone było korzystanie z maksymalnie 2 interwencji co 4. tygodnie.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * odpowiedź HiSCR;
- * ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok;
- * zaostrzenie objawów choroby;
- * zmiana nasilenia choroby w skali Hurley;
- * wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;
- * zmiana wyniku oceny nasilenia zmian chorobowych
- * nasilenie bólu;
- * jakość życia;
- * produktywność w pracy;
- * wynik w skali HAD;
- * zadowolenie z leczenia;
- * stosowanie terapii ratunkowych;
- * CRP;
- * profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe dotyczące tworzenia przeciwciał przeciw ADA;
- * średni wynik jeśli podano średnią zmianę względem wartości początkowych (w raporcie uwzględniano jedynie zmianę względem wartości początkowych);
- * wyniki cząstkowe po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia (w raporcie dla I fazy badania uwzględniono jedynie dane po 12 tygodniach terapii);
- * dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *EMA 2015* które przedstawiono w ramach analizy zintegrowanej łącznie dla kilku badań klinicznych;
- * wyniki z II fazy badania przedstawione dla innych grup chorych niż kontynuujących stosowanie ADA w dawce 40 mg co tydz. (przy czym uwzględniono jedynie dane dla oceny końcowej po 36 tygodniach leczenia, nie uwzględniano danych cząstkowych dla pozostałych okresów obserwacji);
- * dane dotyczące bezpieczeństwa z publikacji *EMA 2015*, przedstawione w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń/100 pacjento-lat.

*rasa była określana przez chorych. Inna rasa oznaczała azjatycką (4 (1,3%) chorych), Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski (2 (0,7%) chorych), mieszkankę ras (1 (0,3%) chory) i inne (4 (1,3%) chorych)

**dane dotyczące stopnia nasilenia choroby w skali Hurley odzwierciedlają ocenę stanu chorego, a nie czynnik stratyfikujący. Stopień nasilenia choroby w skali Hurley udokumentowano w najgorszym ze wszystkich dotkniętych chorobą obszarze anatomicznym

***wartość wyniku skali równa 4 wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Nie ma górnej granicy skali

^chorzy oceniali ból skóry na podstawie skali liczbowej, z wynikami zawierającymi się w przedziale od 0 (brak bólu skóry) do 10 (najgorszy możliwy do wyobrażenia ból). Zamieszczone dane pochodzą od chorych, którzy ocenili ból na początku badania na 3 lub wyższy, w oparciu o najgorszy ból w czasie ostatnich 24 godzin

^^wyższe stężenie oznaczało wyższy poziom układowego stanu zapalnego

^^^skala DLQI ocenia jaki efekt wywiera choroba skóry na jakość życia chorego. Wynik od 0 do 1 oznacza brak efektu (normalna jakość życia), od 2 do 5 oznacza mały efekt (nieznacznie obniżona jakość życia), od 6 do 10 oznacza efekt umiarkowany (umiarkowanie obniżona jakość życia), od 11 do 20 oznacza duży efekt (mocno obniżona jakość życia), a od 21 do 30 oznacza bardzo duży efekt (bardzo mocno obniżona jakość życia)

#najczęściej stosowane, za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania środkiem antyseptycznym

##dane zebrane jako użytkowanie nikotyny

7.7.3. PIONEER II

Badanie PIONEER II [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]

METODYKA

Badanie randomizowane, z dwiema podwójnie zaślepienymi fazami badania, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

Opis metody randomizacji: zastosowano schemat randomizacji centralnej. Chorych przydzielano do grup badanych i grup kontrolnych przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. *interactive voice response system*) oraz interaktywnego systemu internetowego (ang. *interactive web response system*).

W pierwszej fazie badania chorych randomizowano do grup ADA lub PLC w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano w oparciu o stopień nasilenia choroby w skali Hurley (stopień III vs stopień II) ustalony na początku badania oraz leczenie antybiotykami na początku badania (tak vs nie).

W drugiej fazie badania chorzy, którzy w fazie pierwszej otrzymywali dawkę ADA, zostali ponownie randomizowani do grup (w 12 tyg. badania): ADA co tydz., ADA co 2 tyg. lub PLC, w stosunku 1:1:1. Chorych stratyfikowano w oparciu o stopień nasilenia choroby w skali Hurley (stopień III vs stopień II) oraz odpowiedź HiSCR (odpowiedź na leczenie vs brak odpowiedzi na leczenie) na początku fazy drugiej badania. Chorzy, którzy w pierwszej fazie badania otrzymywali PLC, zostali ponownie przypisani do grupy otrzymującej PLC.⁶⁹

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: interwencję badaną oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji; w badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.

W celu utrzymania zaślepienia, chorzy, których w pierwszej fazie przypisano do grupy ADA, zostali ponownie zrandomizowani do grup stosujących ADA lub PLC w drugiej fazie badania, natomiast chorzy, których w pierwszej fazie badania przypisano do grupy PLC, zostali ponownie zrandomizowani do otrzymywania PLC.

Opis utraty chorych z badania: w fazie pierwszej badania utracono łącznie 20 (6,1%) z 326 zrandomizowanych chorych:

- * w grupie ADA (40 mg co tydz.) utracono 8 (4,9%) z 163 chorych, w tym 1 (0,6%) chorego z innych powodów, 3 (1,8%) chorych utracono z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, a 4 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- * w grupie PLC utracono 12 (7,4%) z 163 chorych, w tym 1 (0,6%) chorego z innych powodów, po 3 (1,8%) chorych z powodu: wycofania zgody na udział w badaniu oraz utraty z okresu obserwacji, a 5 (3,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

W fazie drugiej badania, łącznie utracono 190 (62,1%) z 306 zrandomizowanych chorych:

- * w grupie ADA (40 mg co tydz.), w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali ADA co tydz., utracono 23 (45,1%) z 51 chorych, w tym po 1 (2,0%) chorym z powodu: braku skuteczności leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu i wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz 20 (39,2%) chorych z powodu IVR⁷⁰;
- * w grupie ADA (40 mg co 2 tyg.), w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali ADA co tydz., utracono łącznie 28 (52,8%) z 53 chorych, w tym po 1 (1,9%) chorym z powodu: wycofania zgody na udział w badaniu i z innych powodów, po 2 (3,8%) chorych z powodu: wystąpienia zdarzenia niepożądanego i utraty z okresu obserwacji oraz 22 (41,5%) chorych z powodu IVR;
- * w grupie PLC, w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali ADA co tydz., utracono łącznie 28 (54,9%) z 51 chorych, w tym 1 (2,0%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (3,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, a także 25 (49,0%) chorych z powodu IVR;
- * w grupie PLC, w której chorzy w pierwszym etapie badania otrzymywali PLC, utracono łącznie 111 (73,5%) ze 151 chorych, w tym po 3 (2,0%) chorych z powodu: wystąpienia zdarzenia niepożądanego,

⁶⁹ Z uwagi na kryteria PICOS z drugiej fazy badania, kryteria włączania do analizy spełnia tylko grupa chorych kontynuująca stosowanie ADA co tydzień i grupa kontynuująca stosowanie PLC

⁷⁰ Utrata z powodu IVR obejmowała chorych, którzy doświadczyli: utraty odpowiedzi, pogorszenia objawów lub braku poprawy i zostali oni poinstruowani do zaprzestania uczestnictwa w tej fazie badania oraz wzięcia udziału w przedłużonej otwartej fazie badania

Badanie PIONEER II [Kimball 2016b, Giamarellou-Bourboulis 2017, EMA 2015]

utruty z okresu obserwacji i z innych przyczyn, po 9 (6,0) chorych z powodu: wycofania zgody na udział w badaniu i braku skuteczności leczenia oraz 84 (55,6%) chorych z powodu IVR.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności badania zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych z populacji ITT, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 101 (14 krajów – Europa, Stany Zjednoczone Ameryki, Australia i Kanada);

Okres obserwacji: 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.);

Analiza statystyczna: porównania statystyczne dla pierwszorzędowych i uporządkowanych drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w porządku hierarchicznym. Poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * ≥ 18 r.ż.;
- * rozpoznanie HS co najmniej 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- * ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zdefiniowane jako obecność zmian w co najmniej 2 wyodrębnionych obszarach anatomicznych, przy czym stopień jednej ze zmian musiał zostać określony jako II lub III wg klasyfikacji skali Hurley;
- * niewystarczająca odpowiedź na leczenie HS (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub nietolerancja leczenia, bądź przeciwwskazanie względem leczenia doustnymi antybiotykami;
- * stabilna choroba co najmniej 2 miesiące przed kwalifikacją i w chwili rozpoczęcia badania (w oparciu o wywiad lekarski);
- * obecność ≥ 3 ropni i guzków zapalnych w chwili rozpoczęcia badania;
- * w przypadku kobiet – faza pomenopauzalna (przynajmniej przez okres 1 roku) lub sterylizacja chirurgiczna bądź stosowanie skutecznych metod antykoncepcji na 90 dni przed kwalifikacją do badania, w czasie trwania badania oraz przez 150 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub partner po zabiegu wazektomii, ujemny wynik serologicznego testu ciążowego w czasie kwalifikacji do badania oraz ujemny wynik testu ciążowego na podstawie próbki moczu w chwili włączenia do badania;
- * zgoda na codzienne stosowanie (przez cały okres trwania badania) jednego z antyseptycznych środków miejscowych, na obszary objęte HS (chlorheksydyna, triklosan, nadtlenek benzoilu);
- * ujemny wynik próby tuberkulinowej oraz badania radiograficznego klatki piersiowej (w przypadku wyniku dodatniego przed podaniem badanego leku konieczne było wdrożenie i ukończenie leczenia profilaktycznego);
- * dobry ogólny stan zdrowia (w oparciu o wywiad lekarski, wyniki badań laboratoryjnych, badanie elektrokardiograficzne i badanie fizykalne);
- * zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji podskórnych (lub obecność wykwalifikowanej osoby, która może wykonać wstrzyknięcie).

Kryteria wykluczenia:

- * leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub innego leku z grupy anti-TNF w wywiadzie;
- * stosowanie układowego leczenia niebiologicznego w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- * inne czynne choroby skóry (np. zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), które mogą zaburzyć ocenę HS;
- * w przypadku stosowania dozwolonych antybiotyków doustnych (doksycyklina lub minocyklina) brak stałej dawki przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją;
- * stosowanie terapii miejscowych HS wydawanych na receptę na 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- * stosowanie doustnych, towarzyszących leczeniu HS leków przeciwbólowych (włączając opioidy) na 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- * wymaganie lub podejrzenie wymagania zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych z jakiegokolwiek powodu (wyłączając tramadol);
- * liczba sączących się przetok > 20 przed rozpoczęciem badania;
- * terapia jakimkolwiek badanym lekiem chemicznym lub biologicznym na 30 dni lub okres 5. czasów półtrwania (którykolwiek okres był dłuższy) przed rozpoczęciem badania;
- * wcześniejsze wystawienie na działanie leku biologicznego, który ma potencjał lub znane powiązanie z postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (np. natalizumab, rytuksymab lub efilizab);

Badanie PIONEER II [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]

- * istotne kliniczne uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie ostatniego roku;
- * dysplazja lub nowotwór w wywiadzie (w tym chłoniak lub białaczka), inny niż niezłośliwy rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy lub zlokalizowany rak szyjki macicy (stadium in situ);
- * ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania;
- * nadwrażliwość na substancje pomocnicze wymienione w ulotce dla adalimumabu w wywiadzie;
- * zakażenie wymagające podania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych (w czasie 30 dni przed włączeniem do badania dla podania dożylnego i 14 dni dla podania doustnego) oprócz dozwolonego leczenia gruźlicy;
- * niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (III lub IV stopień według NYHA), zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub inny stan w wywiadzie, w którym, w opinii badacza, udział chorego w badaniu wiąże się z ryzykiem;
- * choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;
- * listerioza, histoplazmoza, przewlekłe lub aktywne zakażenie wątroby typu B, zakażenie wirusem HIV, zespół nabytego niedoboru odporności, przewlekłe nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica w wywiadzie;
- * istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych przed kwalifikacją;
- * ocena badacza, na podstawie której chory jest nieodpowiednim kandydatem (z jakiegokolwiek przyczyny) lub nie będzie w stanie stosować się do protokołu badania.

Dane demograficzne (faza pierwsza badania)

Parametr		Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)
Liczba chorych		163	163
Mężczyźni, n (%)		55 (33,7)	50 (30,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		34,9 (10,0)	36,1 (12,2)
Rasa, n (%)*	Biała	143 (87,7)	130 (79,8)
	Czarna	9 (5,5)	20 (12,3)
	Inna	11 (6,7)	13 (8,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		90,2 (21,7)	95,7 (25,9)
BMI [kg/m ²], średnia (SD) [kg]		31,3 (7,4)/N=163	32,9 (7,9)/N=161
Stopień nasilenia choroby w skali Hurley, n (%)**	II	86 (52,8)	89 (54,6)
	III	77 (47,2)	74 (45,4)
Leczenie układowe w wywiadzie, n (%)		82 (50,3)	76 (46,6)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		9,0 (1,0; 43,5)	9,9 (1,2; 68,5)
Leczenie operacyjne w wywiadzie, n (%)		27 (16,6)	18 (11,0)
Liczba zmian, średnia (SD)	Całkowita liczba ropni i guzków zapalnych	10,7 (8,1)	11,9 (11,0)
	Liczba ropni	2,0 (2,6)	2,4 (3,3)
	Liczba guzków zapalnych	8,6 (6,9)	9,4 (9,6)
	Liczba sączących się przetoki	3,0 (4,1)	3,7 (5,2)
Wynik zmodyfikowanej skali Sartorius, średnia (SD)***		107,5 (80,0)	122,6 (88,0)
Najgorsze nasilenie bólu skóry według oceny przez chorego, średnia (SD)		4,3 (2,62)/N=159	4,8 (2,73)/N=155
Najgorsze ogólne nasilenie bólu skóry wskazane przez chorego u chorych z wynikiem ≥3, średnia (SD)^		5,7 (1,9)/N=105	6,2 (1,9)/N=111
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]^		13,3 (18,0)/N=163	18,3 (30,7)/N=163

Badanie PIONEER II [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]			
Ocena jakości życia w skali DLQI, średnia (SD)^{^^^}		14,1 (7,7)/N=162	14,9 (7,3)/N=162
BMI wg kategorii wagowych [kg/m²], n (%)	Normalna <25	36 (22,1)	26 (16,0)
	Nadwaga ≥25 <30	42 (25,8)	36 (22,1)
	Otyłość ≥30 <40	66 (40,5)	71 (43,6)
	Chorobliwa otyłość ≥40	19 (11,7)	28 (17,2)
Terapia skojarzona w wywiadzie, n (%)[#]	Ibuprofen	51 (31,3)	64 (39,3)
	Paracetamol	62 (38,0)	57 (35,0)
Palenie tytoniu, n (%)^{##}		105 (64,4)	109 (66,9)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana w pierwszej fazie badania: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 12 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).</p> <p>Interwencje badane w drugiej fazie badania: ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień lub ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. (od 12. tygodnia do 35. tygodnia)</p> <p>Interwencja kontrolna w pierwszej fazie badania: placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p>Interwencja kontrolna w drugiej fazie badania: placebo podawane w taki sam sposób jak ADA (chorzy, którzy w fazie pierwszej badania zostali przypisani do grupy PLC, w fazie drugiej ponownie otrzymali PLC (od 12. tygodnia do 35. tygodnia). PLC otrzymała też część chorych, którzy w I okresie trwania badania (do 12 tyg.) stosowała ADA 40 mg co tydzień.</p> <p>W czasie fazy drugiej badania, chorzy, którzy przerwali terapię, mogli wziąć udział w przedłużonej otwartej fazie badania, jeżeli spełniali odpowiednie kryteria.</p> <p>W drugiej fazie badania, chorzy, którzy przerwali terapię i wzięli udział w fazie otwartej badania, zostali sklasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie w 36. tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy otrzymujący antybiotyki doustne bądź miejscowe w celu leczenia HS mogli kontynuować terapię o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania. W badaniu pozwalano na przyjmowanie do 100 mg doksycykliny lub minocykliny dwa razy na dobę.</p> <p>Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p> <p>Jednoczesne stosowanie bandaży do opatrywania ran HS było dozwolone, z ograniczeniem do alginianów, hydrokoloidów i hydrożeli.</p> <p>Od większości chorych wymagano przejścia okresu wymywania środków przeciwbólowych przez 14 dni przed rozpoczęciem badania. W sytuacji kiedy ból chorego (związany, bądź niezwiązany z HS) ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania. W przypadku kiedy ból związany był z HS, jedynym zezwolonym w badaniu środkiem przeciwbólowym był ibuprofen (przyjmowany doustnie, w dawce do 800 mg co 6 godz.) bez przekraczania 3,2 g/24 godz. i/lub paracetamol (zgodnie z lokalnym dawkowaniem) i/lub w sytuacji gdy ból nie mógł być kontrolowany wymienionymi produktami w określonych dawkach, po rozpoczęciu badania, chorzy mogli zastosować tramadol (w dawce do 100 mg co 4 godz.) bez przekraczania 400 mg/24 godz. Od badania przesiewowego aż do 12. tyg. badania, chorzy musieli uzupełniać dziennik stosowania środków przeciwbólowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia ostrej bolesnej zmiany, wymagającej natychmiastowej interwencji, lekarz miał możliwość przeprowadzenia jednej z dwóch dozwolonych w protokole interwencji: zastrzyk (wykonany do wnętrza zmiany) z roztworu acetonidu triamcynolonu lub nacięcie i drenaż zmiany. W przypadku kiedy dokonano nacięcia i drenażu, należało kontynuować wymagane stosowanie środka antyseptycznego. Aplikowanie nowego leczenia układowego i miejscowego (w tym antybiotykowego) nie było dozwolone. W fazie pierwszej badania każdy chory mógł skorzystać z 2 dozwolonych w protokole interwencji. Jeżeli chory wymagał zastosowania większej liczby interwencji w okresie pierwszych 12. tyg. badania, traktowano go jako utraconego z okresu obserwacji. W fazie drugiej badania dozwolone było korzystanie z maksymalnie 2 interwencji co 4. tygodnie.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź HiSCR; ⊕ ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok; ⊕ wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa; 			

Badanie PIONEER II [Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017, EMA 2015]

- * zaostrenie objawów choroby;
- * zmiana nasilenia choroby w skali Hurley;
- * nasilenie bólu;
- * jakość życia;
- * produktywność w pracy;
- * zadowolenie z leczenia;
- * stosowanie terapii ratunkowych;
- * CRP;
- * profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe dotyczące tworzenia przeciwciał przeciw ADA;
- * średni wynik jeśli podano średnią zmianę względem wartości początkowych (w raporcie uwzględniano jedynie zmianę względem wartości początkowych);
- * wyniki cząstkowe po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia (w raporcie dla I fazy badania uwzględniono jedynie dane po 12 tygodniach terapii);
- * dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *EMA 2015*, które przedstawiono w ramach analizy zintegrowanej łącznie dla kilku badań klinicznych;
- * wyniki z II fazy badania przedstawione dla innych grup chorych niż kontynuujących stosowanie ADA w dawce 40 mg co tydz. lub kontynuujących stosowanie PLC (przy czym uwzględniono jedynie dane dla oceny końcowej po 36 tygodniach leczenia, nie uwzględniano danych cząstkowych dla pozostałych okresów obserwacji);
- * dane dotyczące bezpieczeństwa z publikacji *EMA 2015*, przedstawione w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń/100 pacjento-lat.

*rasa była określana przez chorych. Inna rasa oznaczała azjatycką (10 (3,1%) chorych), Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski (1 (0,3%) chory), rdzennych Hawajczyków lub innych rdzennych mieszkańców wysp Pacyfiku (1 (0,3%) chory), mieszkankę ras (3 (0,9%) chorych) i inne (9 (2,8%) chorych)

**dane dotyczące stopnia nasilenia choroby w skali Hurley odzwierciedlają ocenę stanu chorego, a nie czynnik stratyfikujący. Stopień nasilenia choroby w skali Hurley udokumentowano w najgorszym ze wszystkich dotkniętych chorobą obszarze anatomicznym

***wartość wyniku skali równa 4 wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Nie ma górnej granicy skali

^chorzy oceniali ból skóry na podstawie skali liczbowej, z wynikami zawierającymi się w przedziale od 0 (brak bólu skóry) do 10 (najgorszy możliwy do wyobrażenia ból). Zamieszczone dane pochodzą od chorych, którzy ocenili ból na początku badania na 3 lub wyższy, w oparciu o najgorszy ból w czasie ostatnich 24 godzin

^^wyższe stężenie oznaczało wyższy poziom układowego stanu zapalnego

^^^skala DLQI ocenia jaki efekt wywiera choroba skóry na jakość życia chorego. Wynik od 0 do 1 oznacza brak efektu (normalna jakość życia), od 2 do 5 oznacza mały efekt (nieznacznie obniżona jakość życia), od 6 do 10 oznacza efekt umiarkowany (umiarkowanie obniżona jakość życia), od 11 do 20 oznacza duży efekt (mocno obniżona jakość życia), a od 21 do 30 oznacza bardzo duży efekt (bardzo mocno obniżona jakość życia)

#najczęściej stosowane, za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania środkiem antyseptycznym

##dane zebrane jako użytkowanie nikotyny

7.7.4. Zouboulis 2019

Badanie Zouboulis 2019 [Zouboulis 2019, EMA 2015]	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, eksperymentalne</p> <p>W publikacji <i>Zouboulis 2019</i> przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu <i>PIONEER OLE</i> (≥60 tyg.) (NCT01635764).</p> <p>Przydział chorych do grupy: w badaniu uczestniczyli chorzy stosujący ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC, którzy uprzednio brali udział w badaniach <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> i spełnili kryteria włączenia do badania w fazie przedłużonej (<i>PIONEER OLE</i>);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 51 (58,0 %) z 88 chorych przyjmujących ADA co tydz., 8 (9,1 %) chorych z powodu odchylenia od protokołu lub utraty z okresu obserwacji, 21 (23,9 %) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub z innych powodów (np. ciąża) oraz 22 (25,0 %) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub braku skuteczności leczenia;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: do 168 tyg. (co najmniej 96 tygodni tj. 36 tygodni w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> i co najmniej 60 tygodni w badaniu <i>PIONEER OLE</i>);</p> <p>Analiza statystyczna: nie przeprowadzono żadnych inferencyjnych testów statystycznych, natomiast zastosowano statystykę opisową;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <p>W publikacji <i>Zouboulis 2019</i> przedstawiono dane dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu <i>PIONEER OLE</i>.</p> <p>Według danych zamieszczonych w publikacji <i>EMA 2015</i>, kryteria włączenia i wykluczenia chorych z udziału w badaniu <i>PIONEER OLE</i> były następujące:</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ≥ 18 r.ż.; * czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim; * uczestnictwo w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i>; * ukończenie badania <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> bądź osiągnięcie odpowiedzi HiSCR w momencie wejścia do drugiej fazy badania i doświadczenie utraty przynajmniej 50% z poprawy (redukcji) wskaźnika AN (od początku badania do 12. tyg. badania) lub brak osiągnięcia HiSCR w momencie wejścia do drugiej fazy badania <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> i doświadczenie pogorszenia lub braku poprawy (zdefiniowanego jako osiągnięcie wskaźnika AN ≥ wartość wskaźnika AN na początku badania, określone na 2 kolejnych wizytach, z wyłączeniem 12. tyg., następujących po sobie w odstępie ≥14 dni), w lub po 16. tyg. badania fazy III. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * stosowanie jakichkolwiek antybiotyków doustnych, w celu leczenia HS, w czasie 28 dni przed rozpoczęciem badania, z wyłączeniem antybiotyków dozwolonych w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i>. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (ADA 40 mg co tydz.) + BSC
Liczba chorych	88
Mężczyźni, n (%)	32 (36,4)

Badanie Zouboulis 2019 [Zouboulis 2019, EMA 2015]		
Wiek, mediana (min, maks.) [lata]		35,5 (18,0; 64,0)
Rasa, n (%)	Biała	81 (92,0)
	Czarna	4 (4,5)
	Inna**	3 (3,4)
BMI, mediana (min, maks.) [kg/m ²]		31,4 (20,3; 54,5)
Palenie tytoniu, n (%)		52 (59,1)
Stopień nasilenia w skali Hurley, n (%)	II	42 (47,7)
	III	46 (52,3)
Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa, mediana (min, maks.)		103,0 (20; 1093)
W wywiadzie przypadki HS w rodzinie, n (%)		27 (30,7)
Czas trwania choroby, mediana (min, maks.) [lata]		10,3 (1,0; 40,4)
Liczba zmian, mediana (min, maks.)	Całkowita liczba ropni i guzków zapalnych	9,0 (3; 71)
	Ropnie	1,0 (0; 13)
	Sączące się przetoki	2,0 (0; 19)
	Guzki zapalne	7,0 (0; 69)
Największe dzienne nasilenie bólu, mediana (min. 0, maks. 10)		4,6 (0,0; 9,7)
Stężenie CRP, mediana (min, maks) [mg/l]		6,5 (0,2; 189,0)
Dane dla podgrupy PRR*		
Liczba chorych		63
Mężczyźni, n (%)		22 (34,9)
Wiek, mediana (min, maks.) [lata]		36,0 (18,0; 64,0)
Rasa, n (%)	Biała	57 (90,5)
	Czarna	3 (4,8)
	Inna**	3 (4,8)
BMI, mediana (min, maks.) [kg/m ²]		31,6 (20,3; 49,6)
Palenie tytoniu, n (%)		40 (63,5)
Stopień nasilenia w skali Hurley, n (%)	II	32 (50,8)
	III	31 (49,2)
Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa, mediana (min, maks.)		102,0 (27; 1093)
W wywiadzie przypadki HS w rodzinie, n (%)		20 (31,7)
Czas trwania choroby, mediana (min, maks.) [lata]		10,1 (1,0; 40,4)
Liczba zmian, mediana (min, maks.)	Całkowita liczba ropni i guzków zapalnych	9,0 (3; 49)
	Ropnie	1,0 (0; 13)
	Sączące się przetoki	2,0 (0; 16)
	Guzki zapalne	7,0 (0; 48)
Największe dzienne nasilenie bólu, mediana (min. 0, maks. 10)		4,7 (0,0; 9,7)

Badanie Zouboulis 2019 [Zouboulis 2019, EMA 2015]	
Stężenie CRP, mediana (min, maks) [mg/l]	4,8 (0,2; 66,6)
INTERWENCJA	
<p>W publikacji <i>Zouboulis 2019</i> przedstawiono dane dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i> (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu <i>PIONEER OLE</i>. W badaniu <i>PIONEER OLE</i> wszyscy uczestnicy otrzymywali ADA w dawce 40 mg co tydz. (przy czym dozwolona była redukcja dawkowania dla chorych spełniających określone kryteria).</p> <p>Leczenie wspomagające: w badaniu <i>PIONEER OLE</i> dozwolone było stosowanie antybiotyków zaakceptowanych we wcześniejszych badaniach III fazy (<i>PIONEER I</i> lub <i>PIONEER II</i>). Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * odpowiedź HiSCR; * poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok; * zwiększenie liczby przetok; * zaostrenie objawów choroby; * nasilenie bólu skóry; * wynik w skali DLQI; * wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa; * profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki inne niż dla 48 tyg. obserwacji oraz najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (do 168 tyg.); * wyniki inne niż dla grupy chorych kontynuujących stosowanie ADA w dawce 40 mg co tydzień (tj. dla chorych którzy w badaniu <i>PIONEER I</i> lub <i>II</i> stosowali PLC lub ADA co 2 tygodnie); * wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich chorych w publikacji <i>EMA 2015</i>; * wyniki przedstawione w publikacji <i>EMA 2015</i> dla grupy chorych kontynuujących stosowanie w badaniu <i>PIONEER OLE</i> ADA w dawce 40 mg co tydzień – dane przedstawiono dla innej liczby chorych (n=84) niż w publikacji <i>Zouboulis 2019</i> i jak podkreślono w publikacji <i>EMA 2015</i>, przedstawione w dokumencie EMA dane stanowią jedynie analizę wstępną. 	

*chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie – część chorych z grupy leczonych ADA co tydz., którzy albo osiągnęli HiSCR w 12. tyg. (chorzy odpowiadający na leczenie) lub nie osiągnęli HiSCR, ale wykazali $\geq 25\%$ redukcję w wartości wskaźnika AN w odniesieniu do wartości wskaźnika AN na początku badania (chorzy częściowo odpowiadający na leczenie) na końcu fazy pierwszej badania *PIONEER I* lub *PIONEER II*

**inną rasę zdefiniowano jako: azjatycką, Indian amerykańskich/rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych Hawajczyków lub innych rdzennych mieszkańców wysp Pacyfiku, mieszanek ras i inne rasy

7.7.5. Kyriakou 2018

Kyriakou 2018 [Kyriakou 2018]		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, jednoramienne		
Przydział chorych do grupy: chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, którzy pomiędzy lutym 2016 roku a majem 2017 roku byli leczeni w ośrodku badawczym i spełniali kryteria włączenia do badania;		
Skala NICE: 5/8;		
Opis utraty chorych z badania: b/d;		
Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;		
Sponsor: brak;		
Liczba ośrodków: 1 (Grecja);		
Okres obserwacji: 24 tyg.		
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wyniósł $p=0,05$ (obustronny).		
Podejście do testowania hipotezy: n/d		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> * ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim; * stopień aktywności choroby w skali HS-PGA \geq umiarkowany; * stosowanie ADA przez przynajmniej 24 tyg. 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> * chorzy, którzy przerwali terapię ADA z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; * chorzy, którzy otrzymywali leczenie adjuwantowe (z wyłączeniem leków miejscowych). 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ADA 40 mg co tydz.)	
Liczba chorych	19	
Mężczyźni, n (%)	14 (73,7)	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	39,1 (11,7)
	Mediana (min., maks.)	40,0 (21,0; 59,0)
Wiek w momencie zachorowania [lata]	Średnia (SD)	28,1 (8,13)
	Mediana (min., maks.)	27,0 (15,0; 40,0)
Czas do diagnozy [mies.]	Średnia (SD)	63,82 (78,57)
	Mediana (min., maks.)	24,9 (0,1; 264,0)
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	32,74 (9,92)
	Mediana (min., maks.)	29,41 (22,96; 60,96)
Obwód tali [cm]	Średnia (SD)	103, 89 (22,25)
	Mediana (min., maks.)	98,0 (67,0; 150,0)
Status zawodowy, n (%)	Praca na pełen etat	13 (68,4)
	Urlop chorobowy	2 (10,5)
	Zasiłek inwalidzki	2 (10,5)
	Emerytura	2 (10,5)

Kyriakou 2018 [Kyriakou 2018]		
Wykształcenie, n (%)	Ukończone liceum	13 (68,4)
	Wyższe (4 lata)	5 (26,3)
	Wyższe (>4 lat)	1 (5,3)
Zapalenie stawów, n (%)	Tak	1 (5,3)
	Nie	18 (94,7)
Dyslipidemia, n (%)	Tak	2 (10,5)
	Nie	17 (89,5)
Cukrzyca, n (%)	Tak	3 (15,8)
	Nie	16 (84,2)
Nadciśnienie, n (%)	Tak	10 (52,6)
	Nie	9 (47,4)
Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]	Średnia (SD)	130,26 (15,23)
	Mediana (min., maks.)	130,0 (110,0; 170,0)
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mmHg]	Średnia (SD)	77,37 (7,14)
	Mediana (min., maks.)	75,0 (65,0; 90,0)
Palenie tytoniu, n (%)	Tak	14 (73,7)
	Nie	5 (26,3)
Nieobecność w pracy, n (%)	Tak	11 (57,9)
	Nie	8 (42,1)
Liczba dni nieobecności w pracy/rok	Średnia (SD)	4,68 (6,92)
	Mediana (min., maks.)	4,0 (0,0; 30,0)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Miejscowe i układowe antybiotyki	14 (73,7)
	Retinoidy układowe	2 (10,5)
	Antybiotyki układowe i retinoidy	3 (15,8)
Stopień nasilenia choroby w skali Hurley, n (%)	II	14 (73,7)
	III	5 (26,3)
Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa	Średnia (SD)	42,21 (18,42)
	Mediana (min., maks.)	40,0 (15,0; 80,0)
Ocena jakości życia w skali DLQI, (0-30)	Średnia (SD)	17,00 (6,36)
	Mediana (min., maks.)	14,0 (5,0; 25,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ADA w dawce 40 mg podawany podskórnie co tydzień (od 4. tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
* odpowiedź kliniczna w skali HS-PGA;		
* aktywność choroby w skali HS-PGA;		
* wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;		

Kyriakou 2018 [Kyriakou 2018]

* wynik w skali DLQI.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

* n/d.

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 83.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Amano 2010	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło jedynie 10 chorych. ADA stosowano w badaniu w schemacie dawkowania innym niż wskazany w kryteriach włączenia badań pierwotnych do analizy.	Amano M.; Grant A.; Kerdel F.A., <i>A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa.</i> , International Journal of Dermatology 2010, 49 (8) (pp 950-955)
Gulliver 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Gulliver W.; Zouboulis C.C.; Prens E i in., <i>Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa.</i> , Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2016, 17 (3) (pp 343-351)
Haslund 2009	Niewłaściwa metodyka	Dla ADA wykonano w publikacji przegląd opisów przypadków.	Haslund P.; Lee R.A.; Jemec G.B.E., <i>Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors.</i> , Acta Dermato-Venereologica 2009, 89 (6) (pp 595-600)
Hughes 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Hughes R.; Kelly G.; Sweeny C. i in., <i>The Medical and Laser Management of Hidradenitis Suppurativa.</i> , American Journal of Clinical Dermatology 2015, 16 (2) (pp 111-123)
Kimball 2014	Niewłaściwa metodyka	Celem publikacji była walidacja i ocena znaczenia odpowiedzi HiSCR jako punktu końcowego w badaniach klinicznych u chorych na HS, na podstawie połączonych danych z trzech grup uczestniczących w badaniu Kimball 2012.	Kimball A.B.; Jemec G.B.E.; Yang M i in., <i>Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment.</i> , British Journal of Dermatology 2014, 171 (6) (pp 1434-1442)
Kimball 2018a	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> dla pierwszych 12 tygodni leczenia chorych na HS w ramach badań PIONEER I i PIONEER II, ale wyniki przedstawione zostały w publikacji jedynie podziale na chorych który osiągnęli odpowiedź HiSCR i chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi, bez względu na stosowane w badaniu leczenie. W publikacji	Kimball A.B.; Tzellos T.; Calimlim B.M i in., <i>Achieving hidradenitis suppurativa response score is associated with significant improvement in clinical and patient-reported outcomes: Post hoc analysis of pooled data from PIONEER I and II.</i> , Acta Dermato-Venereologica 2018, 98 (10) (pp 932-937)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		brak jest wyników wyszczególnionych w zależności od stosowanego leczenia (ADA+BSC vs PLC+BSC).	
Kimball 2018b	Niewłaściwa metodyka	List.	Kimball A.B.; Sundaram M.; Shields A.L i in., <i>Adalimumab alleviates skin pain in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Secondary efficacy results from the PIONEER I and PIONEER II randomized controlled trials</i> , Journal of the American Academy of Dermatology 2018, 79 (6) (pp 1141-1143)
Marasca 2018	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dla niekonwencjonalnych terapii HS. ADA w publikacji zaliczono do terapii konwencjonalnych.	Marasca C.; Annunziata M.C.; Napolitano M.; Fabbrocini G., <i>Unconventional therapies for hidradenitis suppurativa.</i> , Expert Review of Clinical Pharmacology 2018, 11 (9) (pp 879-887)
Martorell 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Martorell A.; Garcia F.J.; Jimenez-Gallo D i in., <i>Update on Hidradenitis Suppurative (Part II): Treatment.</i> , Actas Dermo-Sifiliograficas 2015, 106 (9) (pp 716-724)
Martorell 2016	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opublikowana w języku innym niż polski i angielski.	Martorell A.; Caballero A.; Gonzalez Lama Y i in., <i>Management of patients with hidradenitis suppurativa.</i> , Actas Dermo-Sifiliograficas 2016., 107 (Supplement 2) (pp 32-42)
Miller 2011	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano w badaniu w schemacie dawkowania innym niż wskazany w kryteriach włączenia badań pierwotnych do analizy (dotyczy populacji osób dorosłych). Ponadto, interwencję kontrolną w badaniu otrzymało jedynie 6 chorych (zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano badania, w których uczestniczyło >10 chorych w grupie).	Miller I.; Lynggaard C.D.; Lophaven S i in., <i>A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa</i> , British Journal of Dermatology 2011, 165 (2) (pp 391-398)
Rothstein 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Rothstein B.; Scheinfeld N.; Huang W.W.; Feldman S.R., <i>Hidradenitis suppurativa: A review with an emphasis on treatment.</i> , Consultant 2016, 56 (8) (pp 693-700)
Samyca 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Samyca M, Brassard A., <i>Adalimumab in treatment-resistant hidradenitis suppurativa following recurrence after extensive affected area excision: a review of biologics therapy.</i> J Cutan Med Surg. 2013, Oct;17 Suppl 1: S23-32

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Sbidian 2016	Niewłaściwa metodyka	W badaniu chorzy stosowali różne inhibitory TNF. ADA w ramach I linii leczenia biologicznego otrzymało jedynie 7 chorych.	Sbidian E., Hotz C., Seneschal J. i in., <i>Antitumour necrosis factor-α therapy for hidradenitis suppurativa: results from a national cohort study between 2000 and 2013.</i> , Br J Dermatol. 2016 Mar; 174 (3): 667-70
Shanmugam 2017	Niewłaściwa interwencja	Celem badania była ocena wpływu terapii biologicznych stosowanych w ramach terapii adjuwantowej i zabiegów chirurgicznych na aktywność HS. W badaniu chorzy stosowali różne leki biologiczne. Dane analizowano łącznie	Shanmugam V.K.; Mulani S.; Mcnish S i in., <i>Longitudinal observational study of hidradenitis suppurativa: Impact of surgical intervention with adjunctive biologic therapy.</i> , International Journal of Dermatology 2017, (no pagination)
Shuja 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook	Shuja F.; Chan C.S.; Rosen T., <i>Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: An evidence-based review.</i> , Dermatologic Clinics 2010, 28 (3) (pp 511-524)
Sotiriou 2012	Niewłaściwa interwencja	ADA stosowano w badaniu w schemacie dawkowania innym niż wskazany w kryteriach włączenia badań pierwotnych do analizy (dotyczy populacji osób dorosłych).	Sotiriou E.; Goussi C.; Lallas A i in., <i>A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa.</i> , Journal of Drugs in Dermatology 2012, 11 (5) (pp s15-s20)
Theut Riis 2018	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu poszukiwano badań dla nowych leków stosowanych w leczeniu HS. Nie poszukiwano badań dla ADA.	Theut Riis P.; Thorlacius L.R.; Jemec G.B., <i>Investigational drugs in clinical trials for Hidradenitis Suppurativa</i> , Expert Opinion on Investigational Drugs 2018, 27 (1) (pp 43-53)
Zouboulis 2016	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Zouboulis C.C., <i>Adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa</i> . Expert Review of Clinical Immunology 2016, 12 (10) (pp 1015-1026)

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 84.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 85.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 86.

Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 87.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 88.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 89.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 92.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ✦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ✦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ✦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ✦ metodyki badań 	Tak, rozdział 3 (w tym 3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.11- 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4 i 7.3, 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3 i 7.8
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 3.11- 3.14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.17

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	31
Tabela 2. Wstępna charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	38
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Kimball 2012</i> , <i>PIONEER I</i> , <i>PIONEER II</i> , <i>Zouboulis 2019</i> i <i>Kyriakou 2018</i>	44
Tabela 4. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>PIONEER I</i> , <i>PIONEER II</i> i <i>Kimball 2012</i>	56
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Kimball 2012</i> oraz <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i> wg zaleceń Cochrane.....	64
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	68
Tabela 7. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR	73
Tabela 8. Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR	79
Tabela 9. Czas trwania odpowiedzi HiSCR	80
Tabela 10. Częstość uzyskania odpowiedzi klinicznej ocenianej w skali HS-PGA.....	82
Tabela 11. Częstość uzyskania zmiany liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok	87
Tabela 12. Procentowa poprawa liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym	92
Tabela 13. Zmiana liczby guzków zapalnych, ropni oraz przetok w porównaniu z wynikiem początkowym	93
Tabela 14. Zmiana wyniku oceny nasilenia zmian chorobowych	95
Tabela 15. Częstość występowania zmiany wyniku oceny rumienia.....	97

Tabela 16. Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby	99
Tabela 17. Czas trwania zaostrzenia choroby	100
Tabela 18. Częstość występowania zmiany wyniku nasilenia choroby w skali Hurley	102
Tabela 19. Zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa w porównaniu z wynikiem początkowym	104
Tabela 20. Częstość występowania zmiany oceny nasilenia bólu skóry w skali NRS i VAS	107
Tabela 21. Zmiana nasilenia bólu skóry związanego z HS w skali NRS	110
Tabela 22. Procentowa zmiana nasilenia bólu skóry w skali VAS w porównaniu z wynikiem początkowym	111
Tabela 23. Zmiana nasilenia bólu skóry w ocenie chorego w porównaniu z wynikiem początkowym	111
Tabela 24. Zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym	112
Tabela 25. Częstość występowania zmiany wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym	114
Tabela 26. Zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym.....	116
Tabela 27. Zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wynikiem początkowym	118
Tabela 28. Zmiana wyniku w skali TWPI w porównaniu z wynikiem początkowym.....	120
Tabela 29. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SHP w porównaniu z wynikiem początkowym	121
Tabela 30. Zmiana wyniku według kwestionariusza PHQ-9 w porównaniu z wynikiem początkowym	122

Tabela 31. Zmiana wyniku w skali HAD w porównaniu z wynikiem początkowym	124
Tabela 32. Zmiana wyniku według kwestionariusza TSQM w porównaniu z wynikiem początkowym	125
Tabela 33. Częstość stosowania terapii ratunkowych.....	127
Tabela 34. Liczba obserwowanych interwencji.....	128
Tabela 35. Zmiana stężenia CRP porównaniu z wynikiem początkowym	129
Tabela 36. Częstość występowania zgonów	132
Tabela 37. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia	134
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia.....	139
Tabela 39. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	141
Tabela 40. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	144
Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	146
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego.....	148
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	150
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	152
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	154
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika.....	156
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	158
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	161

Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	164
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	166
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	168
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi.....	170
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	172
Tabela 54. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	174
Tabela 55. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	176
Tabela 56. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR	180
Tabela 57. Częstość występowania zwiększenia liczby przetok o $\geq 25\%$.....	182
Tabela 58. Częstość występowania zgonów	184
Tabela 59. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	186
Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia.....	190
Tabela 61. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR	198
Tabela 62. Poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok.....	199
Tabela 63. Częstość występowania zwiększenia liczby przetok o $\geq 25\%$.....	200
Tabela 64. Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby	200
Tabela 65. Poprawa w zakresie nasilenia bólu skóry względem wartości początkowych	201
Tabela 66. Poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych	202

Tabela 67. Częstość występowania wyniku 0. lub 1. w skali DLQI	202
Tabela 68. Poprawa wyniku w zmodyfikowanej skali Sartoriusa względem wartości początkowych	203
Tabela 69. Częstość występowania zgonu	203
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich).....	205
Tabela 71. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej w skali HS-PGA – badanie <i>Kyriakou 2018</i>	208
Tabela 72. Częstość występowania braku, minimalnej, łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby w skali HS-PGA – badanie <i>Kyriakou 2018</i>..	209
Tabela 73. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa – badanie <i>Kyriakou 2018</i>	210
Tabela 74. Wynik w skali DLQI – badanie <i>Kyriakou 2018</i>	211
Tabela 75. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....	249
Tabela 76. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....	255
Tabela 77. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	257
Tabela 78. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej	295
Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	298
Tabela 80. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	299
Tabela 81. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	300
Tabela 82. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	309

Tabela 83. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	333
Tabela 84. Kryteria Cook.....	336
Tabela 85. Skala AMSTAR 2.....	336
Tabela 86. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	337
Tabela 87. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	338
Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.....	339
Tabela 89. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	340
Tabela 90. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	342
Tabela 91. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	342
Tabela 92. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	343

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	35
Rysunek 2. Symulacja dotycząca częstości występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży chorej na HS i obserwowana częstość występowania odpowiedzi HiSCR u dorosłych stosujących ADA w badaniach III fazy (<i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>)	214
Rysunek 3. Symulacja dotycząca częstości występowania odpowiedzi HiSCR w populacji młodzieży chorej na HS i obserwowana w populacji osób dorosłych w poszczególnych kategoriach wagowych	214
Rysunek 4. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR – ogółem (parametr RD)	284
Rysunek 5. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR – II stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)	284
Rysunek 6. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR – III stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)	284
Rysunek 7. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE – II stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)	285
Rysunek 8. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR przy braku zakażenia raportowanego jako TEAE – III stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)	285
Rysunek 9. Częstość występowania wartości 0. lub 1. wg wskaźnika AN (parametr RD)	285
Rysunek 10. Częstość występowania wartości 0. lub 1. lub 2. wg wskaźnika AN – ogółem (parametr RD)	285
Rysunek 11. Częstość występowania wartości 0. lub 1. lub 2. wg wskaźnika AN – II stopień nasilenia w skali Hurley (parametr RD)	286

Rysunek 12. Częstość występowania redukcji wskaźnika AN o 50% (parametr RD) ..	286
Rysunek 13. Częstość występowania redukcji wskaźnika AN o 75% (parametr RD) ..	286
Rysunek 14. Częstość występowania redukcji wskaźnika AN o 100% (parametr RD)	286
Rysunek 15. Częstość występowania całkowitej eliminacji ropni (parametr RD).....	287
Rysunek 16. Częstość występowania całkowitej eliminacji guzków zapalnych (parametr RD).....	287
Rysunek 17. Częstość występowania całkowitej eliminacji sączących się przetok (parametr RD).....	287
Rysunek 18. Częstość występowania wzrostu liczby ropni (parametr RD).....	287
Rysunek 19. Częstość występowania wzrostu liczby guzków zapalnych (parametr RD)	288
Rysunek 20. Częstość występowania wzrostu liczby sączących się przetok (parametr RD).....	288
Rysunek 21. Zmiana liczby ropni w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD).....	288
Rysunek 22. Zmiana liczby guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)	288
Rysunek 23. Zmiana liczby sączących się przetok w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)	289
Rysunek 24. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)	289
Rysunek 25. Zmiana liczby przetok w porównaniu z wynikiem początkowym (parametr MD)	289
Rysunek 26. Zmiana wyniku oceny nasilenia zmian według chorego względem wartości początkowych (parametr MD)	289

Rysunek 27. Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rumienia względem wartości początkowych (parametr MD)	290
Rysunek 28. Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia tkliwości zmian względem wartości początkowych (parametr MD)	290
Rysunek 29. Zmiana średniego wyniku oceny nasilenia rozmiaru zmian względem wartości początkowych (parametr MD)	290
Rysunek 30. Częstość występowania oceny rumienia wynoszącego 0. lub 1. we wszystkich zajętych miejscach u chorych, u których wynik oceny rumienia wynosił ≥ 2. w ≥ 1 regionie ciała (parametr RD)	290
Rysunek 31. Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby (parametr RD)	291
Rysunek 32. Częstość występowania poprawy wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajętych regionie ciała (parametr RD)	291
Rysunek 33. Częstość występowania pogorszenia wyniku w skali Hurley w ≥ 1 zajętych regionie ciała u chorych, u których stopień nasilenia choroby w skali Hurley wynosił < 3 w ≥ 1 zajętych regionie ciała w chwili rozpoczęcia badania (parametr RD)	291
Rysunek 34. Częstość występowania redukcji wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$ lub o ≥ 1 jednostkę, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 (parametr RD).....	291
Rysunek 35. Częstość występowania średniej redukcji wyniku w ogólnej ocenie bólu skóry według chorego w skali NRS o $\geq 30\%$, u chorych z początkowym wynikiem NRS ≥ 3 (parametr RD).....	292
Rysunek 36. Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. w skali DLQI (parametr RD).....	292
Rysunek 37. Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI (parametr RD).....	292
Rysunek 38. Częstość występowania zgonu (parametr RD)	292

Rysunek 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD).....	293
Rysunek 40. Częstość występowania ciężkich zakażeń (parametr RD)	293
Rysunek 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (parametr RD)	293
Rysunek 42. Częstość występowania zakażeń (parametr RD)	293
Rysunek 43. Częstość występowania nowotworu (parametr RD).....	294
Rysunek 44. Częstość występowania bólu głowy (parametr RD)	294
Rysunek 45. Częstość występowania zapalenia nosogardzieli (parametr RD).....	294

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Humira® (adalimumab) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, MAHTA, Warszawa 2019
Bayat 2011	Bayat N., Alishiri G., Salimzadeh A. i in., Symptoms of anxiety and depression: A comparison among patients with different chronic conditions, J Res Med Sci. 2011 Nov; 16(11): 1441–1447
ChPL Humira®	Charakterystyka produktu leczniczego Humira® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 29.01.2019 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2010	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 5.02.2019 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis, UROLOGY 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Kimball 2018a	Kimball A.B.; Tzellos T.; Calimlim B.M i in., Achieving hidradenitis suppurativa response score is associated with significant improvement in clinical and patient-reported outcomes: Post hoc analysis of pooled data from PIONEER I and II., Acta Dermato-Venereologica 2018, 98 (10) (pp 932-937)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 15.02.2019 r.)
Matusiak 2010	Matusiak Ł., Bieniek A., Szepietowski J., Psychophysical Aspects of Hidradenitis Suppurativa, Acta Derm Venereol 2010; 90: 264–268
Opinia AOTMiT 2018a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 16/2018 z dnia 11 maja 2018 r., w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2018
Opinia AOTMiT 2018b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2018 z dnia 7 maja 2018 r., w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2018
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 6.02.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Puhan 2008	Puhan M., Frey M., Büchi S. i in., The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6:46
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2009	Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2 is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Andersen 2016	Andersen R.; Jemec G.B.E., New treatment strategies for hidradenitis suppurativa., Drugs of Today 2016, 52 (8) (pp 439-451)
Blok 2013	Blok J.L.; Van Hattem S.; Jonkman M.F.; Horvath B., Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: A systematic review., British Journal of Dermatology 2013, 168 (2) (pp 243-252)
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Humira, 25 June 2015, 1-124
EMA 2016	European Medicines Agency, Assessment report Humira, 10 November 2016, 1-39
Giamarellos-Bourboulis 2017	Giamarellos-Bourboulis E.J., Sobell J., Ryan C. i in., Infection-free Clinical Response Among Patients With Hidradenitis Suppurativa Who Were Treated With Adalimumab: Results from Two Phase 3 Studies, Wounds. 2017, Nov; 29 (11): E98-E102
Gisondi 2013	Gisondi P.; Girolomoni G., Impact of TNF-alpha antagonists on the quality of life in selected skin diseases., Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2013, 148 (3) (pp 243-248)
Gottlieb 2016	Gottlieb A.; Menter A.; Armstrong A i in., Adalimumab treatment in women with moderate-to-severe Hidradenitis Suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2, randomized, double-blind study., Journal of Drugs in Dermatology 2016, 15 (10) (pp 1192-1196)
Ingram 2015	Ingram J.R.; Woo P.-N.; Chua S.L i in., Interventions for hidradenitis suppurativa., Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Article Number: CD010081
Ingram 2016	Ingram J.R.; Woo P.N.; Chua S.L i in., Interventions for hidradenitis suppurativa: A Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality., British Journal of Dermatology 2016, 174 (5) (pp 970-978)
Ingram 2017	Ingram J.R., Interventions for Hidradenitis Suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review., JAMA Dermatol. 2017, May 1;153 (5): 458-459.
Kim 2016	Kim E.S., Garnock-Jones K.P.; Keam S.J., Adalimumab: A Review in Hidradenitis Suppurativa., American Journal of Clinical Dermatology 2016, 17 (5) (pp 545-552)
Kimball 2012	Kimball A.B.; Kerdel F.; Adams D i in., Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. Annals of Internal Medicine 2012., 157 (12) (pp 846-855),
Kimball 2016a	Kimball A.B.; Sobell J.M.; Zouboulis C.C i in., HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	study., Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016, 30 (6) (pp 989-994)
Kimball 2016b	Kimball A.B.; Okun M.M.; Williams D.A i in., Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa, New England Journal of Medicine 2016. 375 (5) (pp 422-434)
Kyriakou 2018	Kyriakou A.; Trigoni A.; Galanis N.; Sotiriadis D.; Patsatsi A., Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data., Dermatology Reports 2018. 10 (2) (pp 26-30)
Maarouf 2018	Maarouf M.; Clark A.K.; Lee D.E.; Shi V.Y., Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review of the current literature and ongoing clinical trials., Journal of Dermatological Treatment 2018, 29 (5) (pp 441-449)
Saunte 2017	Saunte D.M.L.; Jemec G.B.E., Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment., JAMA - Journal of the American Medical Association 2017, 318 (20) (pp 2019-2032)
Scheinfeld 2016	Scheinfeld N.; Sundaram M.; Teixeira H.; Gu Y.; Okun M., Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial., Dermatology Online Journal 2016, 22 (3)
Van Rappard 2013	Van Rappard D.C.; Limpens J.; Mekkes J.R., The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF-alpha inhibitors: A systematic review., Journal of Dermatological Treatment 2013, 24 (5) (pp 392-404)
Zouboulis 2018	Zouboulis C.C.; Bechara F.G.; Dickinson-Blok J.L.; i in., Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group., Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2018
Zouboulis 2019	Zouboulis C.C.; Okun M.M.; Prens E.P.; i in., Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study, Journal of the American Academy of Dermatology 2019, 80 (1) (pp 60-69.e2)
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 10.01.2019 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.01.2019 r.)
FDA 2008	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab), https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2009	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2011	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria, 2011, https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm (data dostępu 10.01.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2013	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine, https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2015a	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), Information on Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2015b	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2015, https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm484292.htm (data dostępu 10.01.2019 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Highlights on prescribing information. Humira (adalimumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2002. Revised 08/2018, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125057s406lbl.pdf (data dostępu 10.01.2019 r.)
PRAC 2012a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 3-5 September 2012, EMA/PRAC/571481/2012 Final, 2012, 1-24
PRAC 2012b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 26-29 November 2012, EMA/36832/2013, 2012, 1-53
PRAC 2013a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 4-7 November 2013, EMA/PRAC/729184/2013, 2013, 1-57
PRAC 2013b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 7-10 October 2013, EMA/PRAC/708968/2013 Corr., 2013, 1-73
PRAC 2013c PRAC 2013e	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 8-11 April 2013, EMA/PRAC/332071/2013 Corr., 2013, 1-79
PRAC 2013d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 10-13 June 2013, EMA/PRAC/430682/2013, 2013, 1-71
PRAC 2013f	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 13-16 May 2013, EMA/PRAC/336080/2013, 2013, 1-84
PRAC 2014	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 7-10 April 2014, EMA/315293/2014, 2014, 1-90
PRAC 2015a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015, 2015, 1-99
PRAC 2015b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 9-12 March 2015, EMA/PRAC/176901/2015 Corr, 2015, 1-6
PRAC 2015c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 6-9 July 2015, EMA/PRAC/450903/2015, 2015, 1-6
PRAC 2016a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 10-13 May 2016, EMA/PRAC/457201/2016, 2016, 1-90

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRAC 2016b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 30 November - 3 December 2016, EMA/PRAC/788914/2015, 2016, 1-9
PRAC 2016c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016, 2016, 1-87
PRAC 2016d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 26-29 September 2016, EMA/PRAC/634818/2016, 2016, 1-7
PRAC 2016e	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 08-11 February 2016, EMA/PRAC/251925/2016, 2016, 1-89
PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes for the meeting on 29 August -1 September 2017, 2017, 1-136
PRAC 2018	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 08-11 January 2018, 2018, 1-105
[REDACTED]	[REDACTED]
URPLWMIpB 2008	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym u pacjentów leczonych produktem Humira® (adalimumab), Warszawa 2008, 1-2
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 10.01.2019 r.)