

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 problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o. o

Warszawa, 20.03.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@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"> * Oszacowanie liczebności populacji; * Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji finansowych; * Opis wyboru komparatorów; * Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; * Niezaspokojona potrzeba lecznicza; * Opis kierunków analiz. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> * Opis problemu zdrowotnego; * Opis interwencji; * Opis wytycznych; * Opis rekomendacji finansowych; * Opis spodziewanych efektów zdrowotnych. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> * Opis problemu zdrowotnego. |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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 | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| 1. Cel analizy..... | 15 |
| 2. Metodyka..... | 15 |
| 3. Problem zdrowotny – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych | 16 |
| 3.1. Populacja docelowa | 16 |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja | 17 |
| 3.3. Etiologia i patogenez..... | 19 |
| 3.4. Rozpoznanie | 20 |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 21 |
| 3.6. Epidemiologia | 23 |
| 4. Aktualne postępowanie medyczne..... | 26 |
| 4.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu HS..... | 26 |
| 4.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza | 54 |
| 5. Interwencja – adalimumab | 56 |
| 5.1. Rekomendacje finansowe | 59 |
| 5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji..... | 59 |
| 5.1.2. Rekomendacje AOTMiT | 64 |
| 6. Uzasadnienie wyboru komparatora..... | 65 |

| | |
|--|-----------|
| 7. Efekty zdrowotne..... | 67 |
| 8. Rodzaj i jakość dowodów | 71 |
| 9. Kierunki analiz | 71 |
| 9.1. Analiza kliniczna..... | 71 |
| 9.2. Analiza ekonomiczna | 76 |
| 9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia..... | 77 |
| 10. Załączniki | 79 |
| 10.1. Projekt Programu lekowego | 79 |
| 10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisanyymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> | 82 |
| 11. Spis tabel | 83 |
| 12. Spis rysunków | 84 |
| 13. Bibliografia..... | 85 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|--|
| ADA | adalimumab |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| AWMSG | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych |
| BAD | ang. <i>British Association of Dermatologists</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów |
| BSC | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia |
| CRP | ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko ostrej fazy |
| DDG | niem. <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i> – Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne |
| EADV | ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| GPP | ang. <i>good practice point</i> – zalecenie dotyczące dobrej praktyki lekarskiej |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych |
| HBV | ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B |
| 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 |
| 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 |
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności |
| IHS-4 | ang. <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System</i> – międzynarodowy system oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych |
| MSS | ang. <i>Modified Sartorius Scale</i> – zmodyfikowana skala Sartoriusa |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------------|---|
| PAS | ang. <i>Patient Access Scheme</i> – umowa podziału ryzyka |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PLC | placebo |
| QALY | ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością |
| RACGP | ang. <i>The Royal Australian College of General Practitioners</i> – Australijskie Królewskie Zrzeszenie Lekarzy Ogólnych |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków |
| TNF- α | ang. <i>tumor necrosis factor α</i> – czynnik martwicy nowotworów |
| URPLWmiPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO UMC | ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali) |

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* oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego 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, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
 - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-

PROBLEM ZDROWOTNY

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® (adalimumab) jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®* i obejmuje chorych na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w wieku od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

Lek Humira® ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego: *Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10¹: L 73.2)*. Refundacja w ramach programu lekowego umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis suppurativa*) 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. Zwykle jest on związany z głęboko osadzonymi guzkami zapalnymi.

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. Występujące w przebiegu HS guzki i zatoki często są źródłem nieprzyjemnego zapachu, co również wpływa negatywnie na funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Gorączka i zmęczenie (często pojawiające się w ciężkich przypadkach) mogą uniemożliwić chorym wykonywanie nawet zwykłych codziennych zadań. Badania wykazały obecność u chorych na HS trudności w prawidłowym funkcjonowaniu społecznym i w rodzinie, pojawiania się myśli

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

samobójczych i występowania trudności ekonomicznych, takich jak utrata pracy. Stwierdzono, że chorzy na HS często się izolują z obawy przed stygmatyzacją. W badaniach podkreśla się także 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 HS może być 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, 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.

Nadmierne bliznowacenie i zwłóknienie wywołane zmianami HS może prowadzić do przykurczów i ograniczenia ruchomości kończyn, zwłaszcza w pachwinie. Ponadto, stany zapalne i blizny w obszarze płciowo-udowym mogą predysponować do rozwinięcia zwężeń odbytu, cewki moczowej i odbytnicy. Inne choroby współistniejące związane z HS to: niedokrwistość, wtórne zakażenie, nowotwory złośliwe (takie jak nieczerniakowy rak skóry, rak płaskonabłonkowy), zespół metaboliczny, spondyloartropatia.

Według dostępnych danych epidemiologicznych i doświadczeń klinicystów HS najczęściej występuje u osób znajdujących się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Stosunek częstości występowania HS u kobiet i u mężczyzn wynosi 3:1. W Polsce częstość występowania tej choroby szacuje się na 0,001%. [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak pamiętać, że z uwagi na rodzaj objawów, chorzy na HS często są błędnie diagnozowani, więc liczba ta może być niedoszacowana.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych, w przypadku choroby o łagodnym nasileniu, zlokalizowanej miejscowo należy rozważyć miejscowe stosowanie 1%

roztworu klindamycyny do przemywania zmienionych chorobowo rejonów skóry. Kiedy choroba przyjmuje nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego (II/III stopień skali Hurley) i/lub zmiany zapalne są bardzo rozprzestrzenione należy stosować leczenie układowe, np. doustne tetracykliny. W przypadku chorych u których występuje umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby oraz chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie doustnymi tetracyklinami, należy wdrożyć leczenie skojarzone klindamycyną z ryfampicyną.

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 lub ciężkim stopniu nasilenia, u chorych nieodpowiadających lub nietolerujących doustnych antybiotyków. Drugim lekiem z grupy leków biologicznych zalecanymi w leczeniu HS w odnalezionych wytycznych klinicznych jest infliksymab. W odnalezionych dokumentach podkreślono, iż adalimumab jest lekiem lepiej tolerowanym niż infliksymab. Według większości wytycznych infliksymab zalecany jest po niepowodzeniu terapii adalimumabem. Część wytycznych wskazuje także na możliwość zastosowania innych leków biologicznych takich jak anakinra, etanercept i ustekinumab, których stosowanie należy rozważyć głównie w przypadku niepowodzenia terapii adalimumabem i infliksymabem.

Wśród pozostałych opcji leczenia (zalecanymi głównie po niepowodzeniu antybiotykoterapii i/lub terapii adalimumabem) w odnalezionych wytycznych wymieniono m.in. dapson, retinoidy, środki bakteriobójcze/bakteriostatyczne, cyklosporynę A, glukonian cynku, toksynę botulinową, metforminę i terapię hormonalną.

W przypadku zmian nieodpowiadających na terapię farmakologiczną konieczna może być interwencja chirurgiczna (np. wycięcie zmian, łyżeczkowanie, nacięcie, drenaż, terapia laserem). Natomiast w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby (wyniszczający ból i ostre zmiany zapalne), należy rozważyć podanie kortykosteroidów (w tym podawanych dozmianowo). Wspomagająco w leczeniu bólu towarzyszącego HS wytyczne zalecają stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków opioidowych.

W przypadku wielu chorych zastosowanie dostępnych opcji terapeutycznych nie pozwala jednak na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie. Większość ekspertów uważa, że infekcja bakteryjna jest jedynie wtórnym zdarzeniem w procesie chorobowym i że antybiotyki nie są w

stanie wyleczyć przyczyny HS, a mogą jedynie łagodzić objawy poprzez działanie przeciwbakteryjne lub przeciwzapalne.

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 finansowanych w ramach *Wykazu leków refundowanych* opcji terapeutycznych zarejestrowanych ściśle w leczeniu HS, a dostępne terapie chirurgiczne i laserowe mogą być związane ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia chorych po zabiegu 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.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Humira® (adalimumab) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Humira® i w ramach projektu proponowanego Programu lekowego.

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. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF- α , w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

Obecnie chorzy na HS w Polsce mogą stosować adalimumab jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. 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.

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.

KOMPARATOR

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych stwierdzono, że po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego jedyną zasadną terapią w leczeniu chorych na HS jest adalimumab. Obecnie w Polsce nie istnieje dla niego żadna alternatywna terapia po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. Uznano, iż infliksymab nie powinien stanowić komparatora dla adalimumabu w rozpatrywanym wskazaniu gdyż nie jest zarejestrowany w leczeniu HS, a w wielu odnalezionych wytycznych terapia infliksymabem zalecana jest dopiero w przypadku braku odpowiedzi na terapię adalimumabem.

W związku z powyższym uznano, że w zdefiniowanej populacji docelowej, jako komparator stanowiący aktualną praktykę kliniczną, należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Do leczenia wspomagającego prawdopodobnie zalicza się m.in. antybiotyki doustne bądź miejscowe (np. klindamycyna, antybiotyki tetracyklinowe), retinoidy (np. acytretyna), kortykosteroidy (układowe lub podawane dozmianowo np. deksametazon) stosowane jako leczenie ratujące, leki przeciwbólowe stosowane wspomagająco w terapii silnego bólu oraz drenaż lub nacięcie zmiany (również w przypadku zaostżeń), środki antyseptyczne i opatrunkowe.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

EFEKTY ZDROWOTNE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano, iż w ramach *Analizy klinicznej* dla adalimumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ 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 (zgon, zdarzenia i działania niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki porównawczej oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu względem wybranego komparatora tj. najlepszego leczenia wspomagającego.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach

analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016] pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego 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 jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* [Rozporządzenie MZ 2012] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *ang. population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
-

- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla adalimumabu (ADA), określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®, stanowią chorzy na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w wieku od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe [ChPL Humira®].

Lek Humira® ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego: *Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10²: L 73.2)*. Refundacja w ramach programu lekowego umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu mają być włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 12 r.ż., spełniający poniższe kryteria:

- 1) obecność czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych, definiowane jako:
 - a) 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;

² ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

b) nasilenie choroby w skali IHS-4³ ≥4;

2) niewystarczająca odpowiedź na leczenie układowe (w tym nieskuteczna ciągła antybiotykoterapia przez co najmniej 90 dni lub ciągła terapia retinoidami przez co najmniej 6 miesięcy).

Leczenie adalimumabem w ramach programu lekowego ma trwać do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia – nie dłużej niż 12 miesięcy od podania pierwszej dawki leku.

Szczegółowy opis projektu Programu lekowego przedstawiono w rozdziale 10.1.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis suppurativa*) inaczej nazywane jest trądzikiem odwróconym (łac. *acne inversa*) [Kerdel 2014]. HS 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 [EMA 2015]. W wyniku rozwoju choroby dochodzi do powstawania blizn przerostowych, zatok i przetok [Revuz 2004].

HS charakteryzuje się występowaniem znacznej zmienności fenotypowej [BAD 2018]. Do typowych miejsc zajętych chorobowo należą tzw. obszary wyprzeniowe: doły pachowe, pachwiny (narządy płciowe, odbyt oraz ich okolice), pośladki, górna część ud. Zmiany mogą także obejmować inne obszary np. kark [Kerdel 2014].

Ponieważ zmiany chorobowe umiejscowione są w obszarach anatomicznie bogatych w gruczoły apokrynowe, początkowo uważano, że rozwój HS związany jest z upośledzeniem prawidłowej czynności gruczołów potowych. Obecnie uważa się jednak, że zmiany powstają

³ ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* – międzynarodowy system oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych

w wyniku przewlekłej niedrożności w ujściach mieszków włosowych, której skutkiem jest stan zapalny gruczołów apokrynowych [Kerdel 2014, Revuz 2004].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopni nasilenia HS zaproponowaną przez Hurley w 1989 roku [Kerdel 2014].

Tabela 1.
Klasyfikacja stopni nasilenia HS według Hurley

| Stopień | Objawy |
|---------|--|
| I | Pojedyncze lub liczne ropnie. Brak zatok lub blizn (bliznowaceń). |
| II | Pojedyncze lub liczne, odosobnione, nawracające ropnie. Wytworzenie przetok i bliznowaceń. |
| III | Liczne ropnie, połączone między sobą przetokami, zajmujące cały określony obszar. |

Źródło: opracowanie własne na podstawie Kerdel 2014

Klasyfikacja według Hurley nie jest jednak adekwatna w przypadku oceny skuteczności leczenia, dlatego w badaniach klinicznych do oceny stopnia nasilenia HS stosuje się głównie skalę HS-PGA (ang. *Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment* – skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy) przedstawioną w tabeli poniżej [Kimball 2012].

Tabela 2.
Klasyfikacja HS-PGA

| Stopień | Objawy |
|---------------|--|
| Brak | * brak guzków o charakterze zapalnym i niezapalnym |
| Niewielki | * obecność guzków o charakterze niezapalnym |
| Łagodny | * mniej niż 5 guzków o charakterze niezapalnym lub 1 ropień bądź sącząca się przetoka. Brak guzków o charakterze zapalnym. |
| Umiarkowany | * mniej niż 5 guzków o charakterze niezapalnym lub 1 ropień bądź sącząca się przetoka. Brak guzków o charakterze zapalnym oraz co najmniej 1 guzek o charakterze niezapalnym; * 2-5 ropni bądź sączących się przetok oraz poniżej 10 guzków o charakterze zapalnym. |
| Ciężki | * 2-5 ropni bądź sączących się przetok oraz co najmniej 10 guzków o charakterze zapalnym |
| Bardzo ciężki | * powyżej 5 ropni bądź sączących się przetok |

Źródło: opracowanie własne na podstawie Kimball 2012

Innym narzędziem często używanym do oceny aktywności HS jest skala Sartoriusa. Popularna jest zmodyfikowana wersja skali (MSS, ang. *Modified Sartorius Scale*), która na podstawie oceny liczby zajętych obszarów anatomicznych, liczby oraz rodzaju zmian, a także rozległości zmian chorobowych pozwala na ocenę aktywności choroby. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa o wartości 4, wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe

wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Skala ta nie ma górnej granicy [Kimball 2012, Kimball 2016b].

Nowym narzędziem, pozwalającym na dynamiczną i szybką ocenę stopnia nasilenia HS jest skala IHS-4. Może ona być stosowana zarówno w ocenie nasilenia HS w ramach badań klinicznych, jak i w przypadku codziennej praktyki klinicznej. W skali IHS-4 u chorych na HS ocenia się liczbę ropni, guzków zapalnych i sączących się przetok. Wynik w skali IHS-4 wynoszący ≤ 3 punkty oznacza chorobę o łagodnym stopniu nasilenia, wynik w zakresie od 4 do 10 punktów HS o umiarkowanym stopniu nasilenia a wynik wynoszący ≥ 11 punktów oznacza HS o ciężkim stopniu nasilenia [Zouboulis 2017].

3.3. Etiologia i patogeneza

HS początkowo uważano za chorobę gruczołów apokrynowych. Badania histologiczne wskazały jednak, że zmiany chorobowe powstają w wyniku niedrożności w ujściach mieszków włosowych. Stan zapalny i martwica gruczołów łojowych oraz apokrynowych pojawiają się zaś w następstwie tego procesu [Revuz 2004].

Badania mikroskopowe struktur mieszka u osób chorych na HS wykazały, że u chorych tych występują zmiany w strefie błony podstawnej mieszka, mogące być związane z pęknięciem mieszka włosowego i ucieczką keratynocytów do tkanek podskórnych. Proces ten powoduje stan zapalny i rozwój nadkażenia. Zakażenie poprzez bakterie przenoszone jest z mieszka włosowego do gruczołów apokrynowych, a następnie przenoszone jest do tkanki bogatej w składniki odżywcze. Choroba jest wynikiem cyklicznie powstającego stanu zapalnego [Lim 2013].

Wskazuje się na występowanie kilku czynników ryzyka prawdopodobnie związanych z rozwojem HS tj. czynniki behawioralne, genetyczne, związane z zakażeniami, hormonalne i/lub wpływ czynników obronnych komórek gospodarza [Kerdel 2014].

Do czynników behawioralnych związanych z rozwojem HS należą m.in. palenie papierosów, otyłość oraz czynniki mechaniczne i środowiskowe. Jednak bezpośredni wpływ tych czynników na zapoczątkowanie choroby nie został udowodniony. Wyniki badań wskazują, że wśród chorych na HS znaczny odsetek pali papierosy (nawet do 70-90% chorych na HS) [Kerdel 2014]. Dokładne mechanizmy, poprzez które palenie przyczynia się do patogenezy choroby,

pozostają niejasne, jednak wykazano, że nikotyna indukuje przerost naskórka i zatykanie pęcherzyków [BAD 2018]. Również w przypadku otyłości wykazano, że około 50% chorych na HS cierpi na nadwagę. W wielu badaniach wskazuje się także na udział czynników mechanicznych i środowiskowych np. tarcie skóry o skórę w obszarach wyprzeniowych oraz podrażnienia po stosowaniu antyperspirantów oraz po goleniu [Kerdel 2014].

HS może należeć do grupy chorób podlegających dziedziczeniu, ponieważ, zgodnie z wynikami badań może występować nawet u około 30% krewnych pierwszego stopnia. W przypadku części rodzin wykazano autosomalny dominujący schemat dziedziczenia HS [Kerdel 2014, Revuz 2004]. Niedawne badania genetyczne ujawniły, że heterozygotyczne mutacje w genach sekretazy gamma NCTSN, PSEN1 i PSENEN leżą u podstaw kilku rodzinnych przypadków HS [BAD 2018].

W próbkach pobranych od chorych na HS z pękniętych lub otwartych zmian często wykazuje się obecność różnych gatunków bakterii w tym: *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Peptostreptococcus*, bakterii gram-ujemnych np. *Escherichia coli*, *Klebsiella* i *Proteus*. Odgrywają one istotną rolę w rozwoju HS poprzez nasilanie procesu zapalnego oraz wpływają na powstawanie większości widocznych objawów klinicznych, ale nie są czynnikiem inicjującym rozwój choroby [Kerdel 2014, Revuz 2004].

Wśród możliwych czynników wpływających na rozwój HS wymienia się także czynniki hormonalne (zwłaszcza u kobiet), jednak ich wpływ nie został w pełni potwierdzony [Kerdel 2014]. Na istnienie korelacji wskazuje jednak fakt, że zaostrzenia objawów występują w okresie napięcia przedmiesiączkowego, choroba częściej występuje u kobiet po pierwszej miesiączce, a złagodzenie objawów pojawia się w czasie ciąży [Kerdel 2014, Revuz 2004, BAD 2018].

Wyniki ostatnich badań sugerują także wpływ na rozwój HS wytwarzania przez neutrofile wolnych rodników tlenowych [Kerdel 2014].

3.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie ropni mnogich oparte jest na wywiadzie oraz badaniu fizykalnym. Nie istnieją badania laboratoryjne pozwalające jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie, jednak na

podstawie obecności charakterystycznych cech histologicznych można potwierdzić diagnozę lub wykluczyć obecność innego schorzenia [Kerdel 2014].

Rozpoznanie HS opiera się na zidentyfikowaniu u chorych poniższych cech:

- ⊕ typowe zmiany chorobowe (tj. głęboko umiejscowione bolesne guzki, ropnie, przetoki, blizny i zaskórniki);
- ⊕ typowe umiejscowienie zmian: dół pachowy, pachwiny, okolice okołodbytnicze;
- ⊕ przebieg: przewlekły, nawrotowy [Revuz 2004].

Dodatkowymi czynnikami niepatognomonicznymi (zmienne objawy kliniczne), mogącymi pomóc w prawidłowym rozpoznaniu choroby są:

- ⊕ rodzinny wywiad w kierunku HS;
- ⊕ nawrotowe, zapalne niecharakterystyczne zmiany skórne w miejscach typowych;
- ⊕ charakterystyczne zmiany w miejscach niepredylekcyjnych (zwykle w miejscach zwiększonego tarcia, np. okolica brzucha, na skutek tarcia przez pasek);
- ⊕ obecność lub dodatni wywiad w kierunku zatoki włosowej;
- ⊕ brak patogennej flory mikrobowej w wykonanych posiewach ze zmian ropnych [Matusiak 2017].

Z uwagi na ignorowanie pojawienia się u chorych wskazanych powyższej charakterystycznych cech, choroba często jest rozpoznawana dopiero po kilku latach od wystąpienia pierwszych objawów [Revuz 2004].

Biopsja skóry nie jest zwykle zalecana. Jest ona wskazana w przypadku występowania atypowych objawów chorobowych i przy podejrzeniu rozwoju innego schorzenia. Histologiczne cechy HS zależą od długości czasu występowania zmiany, ale mogą obejmować nadmierne rogowacenie mieszków, rozszerzanie się lub pęknięcie mieszków, tworzenie ropni i zatok pokrytych nabłonkiem płaskim oraz powstawanie zwłóknień [Revuz 2004].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U chorych dochodzi do rozwoju licznych bolesnych guzków i zatok, które często są źródłem nieprzyjemnego zapachu, będącego przyczyną zakłopotania chorych. Chorzy obawiają się także, że w każdej chwili mogą pojawić się nowe zmiany, wymagające przeprowadzenia drenażu, podania kortykosteroidów lub interwencji chirurgicznej. Konieczność drenażu może stanowić realne zagrożenie ograniczenia sprawności fizycznej chorego z uwagi na ból i przykurcz kończyn w przypadku bliznowacenia lub zwłóknienia o ciężkim nasileniu [Kerdel 2014].

Rozwój HS może skutkować utrudnieniami w podejmowaniu pracy zawodowej, utratą pewności siebie, zaburzeniami seksualnymi, a także w przypadku części chorych depresją [Lim 2013]. HS ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia chorych. Ocenia się, że HS ma większy wpływ na jakość życia niż inne przewlekłe choroby skóry, takie jak łuszczyca, trądzik pospolity czy łysienie [Deckers 2014]. Według badania przeprowadzonego u chorych w Polsce, jedynie 1,9% ocenia, że HS nie wpływa na jakość życia, natomiast 42% chorych oceniło, że HS ma umiarkowany lub znaczny wpływ na jakość życia, a 19% chorych, że wpływ ten jest bardzo duży. Ponadto, u 58% choroba spowodowała nieobecność w pracy. Oszacowano, że średnio chorzy przebywali na zwolnieniu 33,6 dni. W czasie 2-letniego okresu obserwacji 10% chorych zostało zwolnionych z powodu częstej nieobecności i niezdolności do wykonywania obowiązków [Matusiak 2010].

Powikłania związane z występowaniem HS można podzielić na 4 kategorie: blizny, ograniczenie ruchomości wynikające z powierzchni blizn i zwłóknień, utrudniony drenaż limfatyczny i kwestie psychologiczne (np. depresja) [Kerdel 2014]. Nadmierne bliznowacenie i zwłóknienie wywołane zmianami HS może prowadzić do przykurczów i ograniczenia ruchomości kończyn, zwłaszcza w pachwinie. Ponadto, stany zapalne i blizny w obszarze płciowo-udowym mogą predysponować do rozwinięcia zwężeń odbytu, cewki moczowej i odbytnicy. Inne choroby współistniejące związane z HS to: niedokrwistość, wtórne zakażenie, nowotwory złośliwe (takie jak nieczerniakowy rak skóry, rak płaskonabłonkowy), zespół metaboliczny, spondyloartropatia, depresja i lęk [EMA 2015]. Co więcej w przypadku osób cierpiących na HS, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest prawie dwukrotnie większe w porównaniu z osobami zdrowymi, (związane jest to najprawdopodobniej z występującym wysokim odsetkiem palaczy wśród chorych, a także częstym występowaniem cukrzycy typu 2, hiperlipidemii i nadciśnienia) [BAD 2018].

Diagnostyka i leczenie HS mają na celu poprawę jakości życia chorych. Chorzy, u których występuje I stopień choroby według klasyfikacji Hurley, w większości przypadków mogą być dobrze kontrolowani. Skuteczna kontrola przebiegu choroby w przypadku chorych, u których występuje II lub III stopień może być trudna [Kerdel 2014].

Niepowodzenie w rozpoznaniu HS w I lub II stadium zaawansowania może skutkować niepotrzebnym przedłużaniem dyskomfortu odczuwanego przez chorego oraz wpływać na jakość życia chorych, w tym na możliwość wykonywania pracy i relacje intymne. Ropne zapalenie gruczołów apokrynowych o ciężkim stopniu nasilenia jest trudne do leczenia i może prowadzić do trwałego okaleczenia [Kerdel 2014].

3.6. Epidemiologia

Według dostępnych danych epidemiologicznych i doświadczeń klinicystów HS najczęściej występuje u osób znajdujących się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Choroba rzadko rozpoznawana jest przed okresem dojrzewania i u osób starszych. Stosunek częstości występowania HS u kobiet i u mężczyzn wynosi 3:1. Różnice w częstości występowania w zależności od rasy chorych nie są wyraźne, chociaż sugeruje się, że choroba ma cięższy stopień nasilenia i częściej dotyka osób pochodzących z Afryki [Kerdel 2014]. Badanie populacyjne przeprowadzone w USA wykazało, że częstość występowania HS wśród osób rasy czarnej i osób o pochodzeniu dwurasowym, była odpowiednio 3-krotnie i 2-krotnie większa niż u osób rasy białej [BAD 2018].

Ogółem choroba najczęściej występuje u kobiet w wieku od 20 do 29 r.ż., a postać o ciężkim stopniu nasilenia i okołoodbytnicznym umiejscowieniu dotyczy głównie mężczyzn [Kerdel 2014, Revuz 2004]. Większość ekspertów doszła do wniosku, że czas trwania czynnej postaci HS, to maksymalnie około 20 lat u 1 chorego [Matusiak 2017].

Częstość występowania HS szacowana jest na od 0,00033% do nawet 4% (Dania). Według wyników badań częstość ta wynosi około 1% [Kerdel 2014, Revuz 2004]. Jednak w obliczu najnowszych danych, szacunek ten okazuje się być znacznie zawyżony. Przypuszcza się, że częstość występowania HS plasuje się na poziomie $\leq 0,1$ % (szczególnie w krajach Europy) [Matusiak 2017]. Wysoki szacunek zapadalności na HS w Stanach Zjednoczonych, w stosunku do krajów europejskich (niemal 2-krotna różnica) najprawdopodobniej wiąże się z różnym odsetkiem występowania ludzi otyłych w poszczególnych populacjach. Dla Stanów

Zjednoczonych, w zależności od stanu, waha się on od 20,2 % (Kolorado) do 36,2 % (Luizjana). W Polsce wynosił on 16,7 % (osoby w wieku 15 lat i więcej), a średni odsetek dla 28 krajów Unii Europejskiej sięgał 15,4 % [Matusiak 2017]. Różnice w odsetkach mogą wynikać z odmiennej częstości występowania HS w różnych subpopulacjach chorych [Kerdel 2014].

Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z ośrodków referencyjnych dla HS, umożliwiły oszacowanie średniej częstości występowania tej choroby w Polsce na 0,001%, co oznacza, że HS kwalifikuje się jako chorobę rzadką (według definicji zalecanej w Unii Europejskiej chorobę można uznać się za rzadką, jeśli dotyka nie więcej niż 5 na 10 000 osób). Taki wskaźnik choroby przekłada się, na średnio 110 chorych w stadium II nasilenia choroby wg Hurley i 16 chorych w stadium III, zdiagnozowanych w ciągu każdego roku. W latach 2014-2016, w klinice we Wrocławiu (Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu) hospitalizowano 178 chorych z HS (średnio 60 osób rocznie). W innych klinikach (Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oraz Katedra i Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) liczba ta wynosiła około 15 chorych rocznie. Byli to chorzy głównie z stadium II i III choroby, u których dotychczasowe leczenie (zazwyczaj antybiotykoterapia lub retinoidy podawane ogólnie) nie spowodowało istotnej korzyści, co wiązało się z wdrożeniem leczenia biologicznego lub chirurgicznego [Matusiak 2017].

Należy jednak pamiętać, że z uwagi na rodzaj objawów, chorzy na HS często są błędnie diagnozowani, więc liczba ta może być niedoszacowana. Według dostępnych danych właściwie rozpoznanych jest jedynie 0,05% chorych [Kerdel 2014].

Nie ma pewności co do szacunków częstości występowania poszczególnych stopni nasilenia HS. I i II stopień nasilenia choroby według skali Hurley są najczęściej spotykane wśród osób zdiagnozowanych z HS (w zależności od badania odpowiednio 24-68% i 28-54% chorych z HS). Stopień III jest mniej powszechny, bo występuje u 2-29% chorych z HS [Calao 2018].

Populacja docelowa rozpatrywana w niniejszym raporcie jest ograniczona, gdyż do leczenia adalimumabem kwalifikować się będą jedynie chorzy, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie układowe. Szacuje się, że w postaci umiarkowanej na

leczenie układowe nie odpowiada ok. 25% chorych, natomiast w postaci ciężkiej nawet do 86% [Matusiak 2014].

[REDACTED]

[REDACTED]

| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |

[REDACTED]

Przedstawione dane są spójne z danymi wskazanymi w Opiniach AOTMiT według których HS ogółem występuje rocznie u około 360-400 chorych, a kliniki w Polsce przyjmują rocznie około 75 osób ze zdiagnozowanym HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których dotychczasowe leczenie zachowawcze nie przyniosło istotnej klinicznie poprawy [Opinia AOTMiT 2018a, Opinia AOTMiT 2018b].

Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne.

4.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu HS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 7 dokumentów, z czego 5 to wytyczne wydane przez zagraniczne towarzystwa naukowe. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane od 2015 roku.

Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez polskie organizacje przedstawiającego zalecenia odnośnie sposobów leczenia analizowanej populacji chorych.

Wytyczne zagraniczne

| Organizacja ⁴ | Rok wydania | Cel |
|---------------------------|---------------------------------------|--|
| BAD | 2018 [BAD 2018] | Leczenie HS |
| DDG | 2018 [DDG 2018] | Leczenie dermatoz związanych z obrzękami limfatycznymi skóry |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | 2018 [Grupa robocza HS ALLIANCE 2018] | Optymalizacja leczenia HS |
| Hunger 2017 | 2017 [Hunger 2017] | Zalecenia dot. leczenia HS w Szwajcarii |
| RACGP | 2017 [RACGP 2017] | Leczenie i monitorowanie HS |

⁴ BAD, ang. *British Association of Dermatologists* – Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów; DDG, niem. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* – Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne; RACGP, ang. *The Royal Australian College of General Practitioners* – Królewskie Australijskie Zrzeszenie Lekarzy Ogólnych; EADV, ang. *European Academy of Dermatology and Venereology* – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii

EADV

2015 [EADV 2015, Gulliver 2016]

Leczenie HS

Według odnalezionych wytycznych chorych należy zakwalifikować do poszczególnych stopni nasilenia HS według skali Hurley, przed rozpoczęciem jakiejkolwiek terapii. Należy ich także ocenić pod kątem występowania chorób towarzyszących HS (depresja, lęk, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego takie jak cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia oraz objawy żołądkowo-jelitowe), a także czynników ryzyka (palenie tytoniu, otyłość) oraz markerów, świadczących o stanie zapalnym, oznaczanych w krwi.

Jeżeli zachodzi taka konieczność, należy zaproponować chorym pomoc w zaprzestaniu palenia i w utrzymaniu odpowiedniej masy ciała. W czasie trwania terapii konieczne jest ciągłe kontrolowanie formy psychicznej chorego (obserwacja pod kątem depresji/lęków) oraz parametrów fizykalnych świadczących o innych problemach zdrowotnych (pomiar ciśnienia krwi, stężenia lipidów, funkcji wątroby). Po 12 tygodniach terapii należy ocenić odpowiedź na leczenie (w tym zmianę nasilenia bólu i jakość życia związanej z chorobą) oraz zmianę jaka zaszła w liczbie zmian obecnych na skórze (ropnie, guzki zapalne). Jeżeli zastosowanie leczenia prowadzi do poprawy stanu chorego, należy kontynuować wybraną formę terapii, z ewentualnym rozważeniem jej przerwania, celem dokonania oceny jej działania.

W przypadku choroby o łagodnym nasileniu, zlokalizowanej miejscowo należy rozważyć miejscowe stosowanie 1% roztworu **klindamycyny** do przemywania (2 razy dziennie) zmienionych chorobowo rejonów skóry. Kiedy choroba przyjmuje nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego (II/III stopień skali Hurley) i/lub zmiany zapalne są szeroko rozprzestrzenione należy stosować **leczenie układowe** (szczególnie, kiedy leczenie miejscowe nie daje efektów), np. doustne **tetracykliny** (m.in. doksycyklina w dawce 100 mg podawana raz dziennie) przez przynajmniej 12 tygodni, rozważając przerywanie terapii w celu oceny odpowiedzi na leczenie oraz ograniczenia ryzyka wystąpienia odporności na antybiotyki.

W przypadku chorych u których występuje umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby oraz chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie doustnymi tetracyklinami, należy wdrożyć leczenie skojarzone **klindamycyną** (300 mg 2 razy dziennie) **z ryfampicyną** (300 mg 2 razy dziennie) przez 10-12 tygodni.

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 doustnych antybiotyków. Drugim lekiem z grupy leków biologicznych zalecanymi w leczeniu HS w odnalezionych wytycznych klinicznych jest **infliksymab**. W odnalezionych dokumentach podkreślono, iż adalimumab jest lekiem lepiej tolerowanym niż infliksymab. Według zaleceń wskazanych w wytycznych Grupy roboczej HS ALLIANCE, wytycznych BAD 2018, RACGP 2017 i w publikacji *Gulliver 2016* infliksymab powinien być stosowany po niepowodzeniu terapii adalimumabem. Część wytycznych wskazuje także na możliwość zastosowania innych leków biologicznych takich jak **anakinra**, **etanercept** i **ustekinumab**, których stosowanie należy rozważyć głównie w przypadku niepowodzenia terapii adalimumabem i infliksymabem.

Wśród pozostałych opcji leczenia (zalecanymi głównie po niepowodzeniu antybiotykoterapii i/lub terapii adalimumabem) w odnalezionych wytycznych wymieniono:

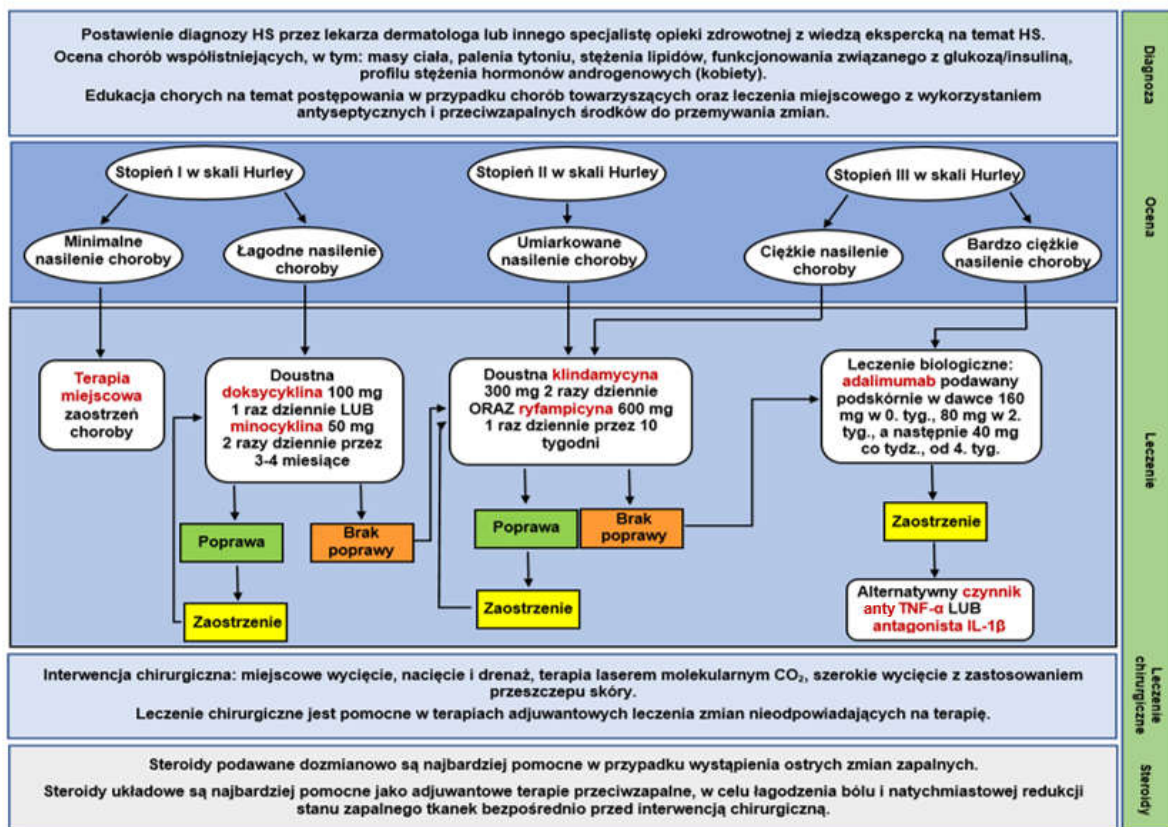
- ⊕ dapson (chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, oporni na terapię standardową podawaną w ramach I i II linii);
- ⊕ retinoidy tj. acytre cynę (chorzy na HS nieopowiadający na tetracykliny, klindamycynę czy ryfampicynę) i izotretynoinę (chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia, u których standardowe leczenie i terapia adalimumabem nie powiodło się);
- ⊕ środki bakteriobójcze/bakteriostatyczne: triklosan, ichtiol, rezorcynę 15% (chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu);
- ⊕ cyklosporynę A (chorzy na HS, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na terapię standardowe);
- ⊕ glukonian cynku (leczenie podtrzymujące);
- ⊕ toksynę botulinową (leczenie eksperymentalne);
- ⊕ metforminę (w przypadku chorych opornych na leczenie, z współistniejącą cukrzycą, kobiet z zespołem policystycznych jajników lub też chorych, u których rozpoznano ciążę);
- ⊕ terapię hormonalną (chorzy z zaburzeniami hormonalnymi).

W przypadku zmian nieodpowiadających na terapię farmakologiczną konieczna może być **interwencja chirurgiczna** (np. wycięcie zmian, łyżeczkowanie, nacięcie, drenaż, terapia laserem).

W przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby (wyniszczający ból i ostre zamiany zapalne), należy rozważyć podanie **kortykosteroidów** (w tym podawanych dozmianowo). Wspomagająco w leczeniu bólu towarzyszącego HS wytyczne zalecają stosowanie **niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków opioidowych**.

Poniższy rysunek przedstawia ogólny schemat postępowania w leczeniu HS.

Rysunek 1.
Schemat postępowania w leczeniu HS



Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych RACGP 2017

Należy zauważyć, iż wśród analizowanych w tabeli poniżej opcji terapeutycznych, **adalimumab jest jedynym lekiem, który w ChPL posiada wskazanie dotyczące stosowania w leczeniu chorych, u których występuje ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych.**

Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HS oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|---|--|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| ANTYBIOTYKI | | | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Tetracykliny układowe [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B]</p> <p>Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących antybiotyków.</p> <p>Tylko jeden antybiotyk z tej samej klasy może być stosowany przez maksymalnie 12 tygodni.</p> | Chorzy na HS o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia, z kilkoma zmianami i częstymi zaostrzeniami choroby. | | |
| BAD 2018 | <p>Tetracykliny doustne (doksycyklina lub limecyklina) [silna rekomendacja]</p> <p>Doksycyklina podawana w dawce 100 mg lub limecyklina podawana w dawce 408 mg (1 lub 2 razy dziennie), przez okres przynajmniej 12 tygodni.</p> | Chorzy na HS | | |
| EADV 2015 | <p>Tetracykliny doustne (doksycyklina lub limecyklina)</p> <p>Tetracykliny podawane w dawce 500 mg 2 razy dziennie, przez okres 4 miesięcy. W razie klinicznego wskazania, można przedłużyć okres podawania leku.</p> <p>W publikacji <i>Gulliver 2016</i> podkreślono, iż jest to rekomendowana terapia w I linii leczenia w przypadku rozprzestrzenionego HS o umiarkowanym stopniu nasilenia [poziom dowodów IIb, siła rekomendacji B].</p> | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (choroba szeroko rozprzestrzeniona). | M.in. zakażenia dróg oddechowych, dróg moczowych, układu pokarmowego, narządu wzroku [ChPL Doxycyclinum Polfarmex®] | <p>Tetracykliny:</p> <p>Doksycyklina: Doxycyclinum (Doxycyclinum Polfarmex®, Doxycyclinum TZF®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 50%. <p>Limecyklina: NIE</p> |
| Hunger 2017 | <p>Doksycyklina</p> <p>Stosowanie w dawce 50-200 mg/dzień przez 3-6 miesięcy.</p> | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|---|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| RACGP 2017 | Doksycyklina Stosowanie w dawce 100 mg/dzień jako jednorazowe podanie lub w podzielonych dawkach. | Chorzy na HS o łagodnym nasileniu | | |
| Hunger 2017 | Terapia skojarzona doksycykliny z glukonianem cynku Stosowanie glukonianu cynku w dawce 3 x 30 mg/dzień. | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. | | |
| RACGP 2017 | Minocyklina Stosowanie w dawce 100 mg/dzień. | Chorzy na HS o łagodnym nasileniu. | Brak ChPL Brak dopuszczenia do obrotu [OBW PURPLWMIpB 2018] | NIE |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | Leczenie skojarzone minocykliny z kolchiciną Stosowanie leczenia skojarzonego: minocyklina w dawce 100 mg podawana raz dziennie i 0,5 mg kolchicyny podawanej 2 razy dziennie, przez okres 6 miesięcy, następnie utrzymanie dawki kolchicyny na poziomie 0,5 mg, przez okres 3 miesięcy. | Chorzy na HS | <u>Minocyklina</u> : Brak ChPL Brak dopuszczenia do obrotu [OBW PURPLWMIpB 2018] <u>Kolchicina</u> : leczenie i profilaktyka ostrych napadów dny moczanowej [ChPL Colchicine Sigillata®] | Minocyklina: NIE Kolchicina: NIE |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | Leczenie skojarzone klindamycyną wraz z ryfampicyną [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C] Stosowanie: klindamycyna w dawce 300 mg, podawana 2 razy dziennie oraz ryfampicyna w dawce 300 mg, podawana 2 razy dziennie, przez okres około 10 tygodni. | Chorzy na HS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu choroby z kilkoma aktywnymi zmianami. | <u>Ryfampicyna</u> : m.in. trąd, gruźlica, bruceloza, [ChPL Rifampicyna TZF®] <u>Klindamycyna</u> : m.in. zakażenia kości i stawów, zapalenie ucha środkowego, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich [ChPL Dalacin C®] | Klindamycyna: Clindamycinum (Clindamycin-MIP®, Dalacin C®, Klimicin®) <u>Wykaz leków refundowanych</u> : * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 50%. |
| BAD 2018 | Leczenie skojarzone klindamycyną wraz z ryfampicyną [silna rekomendacja] Klindamycyna podawana w dawce 300 mg 2 razy dziennie oraz ryfampicyna podawana w dawce 300 | Chorzy na HS, nieodpowiadający na terapię doustnymi tetracyklinami. Chorzy, u których występuje III | | Ryfampicyna: Rifampicinum (Rifampicyna TZF®) <u>Wykaz leków refundowanych</u> : |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | mg 2 razy dziennie, przez okres od 10 do 12 tygodni. | stopień nasilenia choroby według skali Hurley | | <ul style="list-style-type: none"> * Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy; * Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. |
| RACGP 2017 | Leczenie skojarzone klindamycyną wraz z ryfampicyną Stosowanie klindamycyny w dawce 300 mg, 2 razy dziennie oraz ryfampicyny w dawce 600 mg/dzień przez 10 tygodni. | Chorzy na HS o umiarkowanym nasileniu oraz chorzy o łagodnym nasileniu HS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii antybiotykami doustnymi. | | |
| EADV 2015 | Leczenie skojarzone klindamycyną wraz z ryfampicyną Klindamycyna podawana w dawce 300 mg 2 razy dziennie oraz ryfampicyna podawana w dawce 600 mg dziennie (podawana w 1 lub rozdzielona na 2 dawki dziennie), przez okres 10 tygodni. W publikacji <i>Gulliver 2016</i> podkreślono, iż jest to rekomendowana terapia w I linii leczenia w przypadku HS o umiarkowanym/ciężkim stopniu nasilenia [poziom dowodów III, siła rekomendacji C]. | Chorzy na aktywne HS o dowolnym nasileniu. | | |
| Hunger 2017 | Leczenie skojarzone klindamycyną wraz z ryfampicyną Stosowanie klindamycyny i ryfampicyny w dawkach po 300 mg 2 razy dziennie, przez okres do 3 miesięcy. | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | Leczenie skojarzone ryfampicyną wraz z moksyfloksacyną i metronidazolem [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C] Stosowanie: ryfampicyna w dawce 10 mg/kg, przyjmowana 1 raz dziennie, moksyfloksacyna przyjmowana w dawce 400 mg 1 raz dziennie oraz metronidazol przyjmowany w dawce 500 mg 3 razy dziennie, przez okres do 12 tygodni (przy czym | Chorzy na HS o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, poddani ścisłemu monitorowaniu. | <u>Moksyfloksacyna</u> : m.in. ostre bakteryjne zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc, oprócz ciężkich przypadków [ChPL Moloxin®] | <p>Ryfampicyna: Rifampicinum (np. Rifampicyna TZF®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy; |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | stosowanie metronidazolu należy przerwać po 6 tygodniach stosowania). | | Metronidazol: m.in. rzęsistkowica układu moczowo-płciowego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, bakteryjne zapalenie pochwy, pełzakowica, ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł [ChPL Metronidazol Polpharma®] | Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. Moksyflokscyna: NIE Metronidazol: NIE |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | Klindamycyna 1% podawana miejscowo [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B] Stosować 2 razy dziennie, przez okres maksymalnie 3 miesięcy. | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (z łagodnymi, ograniczonymi kilkoma zmianami). | M.in. zakażenia kości i stawów, zapalenie ucha środkowego, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich [ChPL Dalacin C®] | Klindamycyna: Clindamycinum (Clindamycin-MIP®, Dalacin C®, Klimicin®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 50%. |
| BAD 2018 | Klindamycyna 1% podawana miejscowo [słaba rekomendacja] Stosowanie 2 razy dziennie na zmieniony chorobowo obszar skóry. | Chorzy na HS. | | |
| DDG 2018 | Klindamycyna podawana miejscowo Stosowanie 2 razy dziennie na zmieniony chorobowo obszar skóry. | Chorzy na HS. | | |
| Hunger 2017 | Klindamycyna podawana miejscowo Stosowanie w dawce 10 mg/ml. | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. | | |
| RACGP 2017 | Klindamycyna podawana miejscowo Stosowanie 0,1 % roztworu na zmienione chorobowo miejsca, 2 razy dziennie, przez 3 miesiące. | Chorzy na HS o łagodnym nasileniu. | | |
| EADV 2015 | Klindamycyna podawana miejscowo | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | <p>Stosowanie roztworu zawierającego klindamycynę 2 razy dziennie, przez okres 3. miesiący. W przypadku wskazania klinicznego, terapię można wydłużyć.</p> <p>W publikacji <i>Gulliver 2016</i> podkreślono, iż jest to rekomendowana terapia w I linii leczenia w przypadku HS o łagodnym stopniu nasilenia, zlokalizowanego miejscowo [poziom dowodów IIb, siła rekomendacji B].</p> | <p>nasileniu (choroba zlokalizowana miejscowo).</p> | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Ertapenem (podawany dożylnie)</p> <p>Stosowanie ertapenemu w dawce 1 g dziennie, przez okres 6 tygodni (wraz z leczeniem wspomagającym w postaci ryfampicyny/moksycyloksacyliny/metronidazolu) [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C].</p> <p>Jego użycie zależy od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Stosować przez okres do 3 miesięcy, ewentualnie w razie nawrotu choroby, ponownie rozpocząć terapię (pod warunkiem, że pierwsza terapia przyniosła rezultaty).</p> | <p>Chorzy na HS o ciężkim nasileniu.</p> | <p>M.in. zakażenia w obrębie jamy brzusznej, pozaszpitalne zapalenie płuc, ostre zakażenia ginekologiczne i zakażenia skóry i tkanek miękkich w przypadku stopy cukrzycowej [ChPL Invanz®]</p> | <p>NIE</p> |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Dapson stosowany układowo [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C]</p> | <p>Chorzy na HS.</p> | | |
| BAD 2018 | <p>Dapson [słaba rekomendacja]</p> | <p>Chorzy na HS nieodpowiadający na terapię antybiotykami.</p> | <p>Brak ChPL Brak dopuszczenia do obrotu [OBW PURPLWMIpB 2018]</p> | <p>Dapson: NIE</p> |
| Hunger 2017 | <p>Dapson</p> <p>Stosowanie w dawce 50-150 mg/dzień.</p> | <p>Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (chorzy oporni na leczenie).</p> | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|---|---|--|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| EADV 2015 | <p>Dapson</p> <p>Skuteczność terapii zgłaszano przy dawkach 25-200 mg/dobę. Minimalny czas trwania terapii wynosi 3 miesiące, natomiast nie ma danych na temat maksymalnego czasu podawania terapii (raportowany zakres to od 3 do 48 miesięcy).</p> <p><i>Gulliver 2016</i>: terapia rekomendowana w III linii leczenia (po terapii adalimumabem i np. infliksymabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | <p>Chorzy na HS o umiarkowanym lub łagodnym nasileniu, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię standardową pierwszego i drugiego rzutu.</p> | | |
| RETINOIDY | | | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Acytretyna (jako 3 linia terapii) [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C]</p> | <p>Chorzy na HS o łagodnym lub ciężkim nasileniu choroby.</p> | | |
| BAD 2018 | <p>Acytretyna [słaba rekomendacja]</p> <p>Acytretyna podawana w dawce 0,3-0,5 mg/kg/dzień.</p> | <p>Mężczyźni oraz niepełne kobiety, chorzy na HS, nieopowiadający na tetracykliny, klindamycynę czy ryfampicynę.</p> | <p><u>Acytretyna</u>: m.in. ciężkie postacię łuszczycy, wrodzona rybia łuska, łupież czerwony, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia [ChPL Neotigason®]</p> | <p><u>Acytretyna</u>: Acitretinum (Acitren®, Neotigason®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych</u>:</p> <p>* We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p>* Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Etretynat: NIE</p> |
| Hunger 2017 | <p>Acytretyna</p> <p>Stosowanie: rozpoczynając od dawki 10 mg, następnie 0,2-0,5 mg/kg/dzień.</p> | <p>Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> | | |
| EADV 2015 | <p>Acytretyna/Etretynat</p> <p>Stosowanie: dzienna dawka acytretyny wynosi 0,25-0,88 mg/kg, a dzienna dawka etretynatu wynosi 0,35-1,1 mg/kg, podawana w czasie 3-12 miesięcy.</p> <p><i>Gulliver 2016</i>: terapia rekomendowana w II linii leczenia (po terapii adalimumabem) [poziom dowodów III, siła rekomendacji C].</p> | <p>Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu oraz przewlekłych stadiach HS z nawracającymi ropniami z przewodami zatokowymi (również połączonymi) i/lub zablężnionymi.</p> | <p><u>Etretynat</u>: brak ChPL</p> <p>Brak dopuszczenia do obrotu [OBW PURPLWMIpB 2018]</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|---|---|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| | <p>Izotretynoina</p> <p><i>Gulliver 2016</i>: terapia wskazywana w III linii leczenia (po terapii adalimumabem i np. infliksymabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | <p>Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia, u których standardowe leczenie i terapia adalimumabem nie powiodło się.</p> | <p>Ciężkie postaci trądziku (jak trądzik guzkowy lub skupiony, lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn), oporne na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo [ChPL Isoderm®]</p> | <p>Izotretotynoina: Isotretinoinum (np. Isoderm®)</p> <p>Leki stosowane w ramach chemioterapii (załącznik C.36., we wskazaniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> * Śródpiersie tylne (ICD-10 C38.2); * Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych autonomicznego układu nerwowego (ICD-10 C47, C47.0-C47.9); * Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10 C48, C48.0-C48.3, C48.8); * Nowotwór złośliwy nadnerczy (ICD-10 C74, C74.0, C74.1, C74.9); * Ostra białaczka promielocytowa (ICD-10 C92.4). |
| LEKI BIOLOGICZNE | | | | |
| <p>Grupa robocza HS ALLIANCE</p> | <p>Adalimumab (jako <u>lek biologiczny pierwszego wyboru</u>) [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B]</p> <p>Stosowanie ADA w dawce 160 mg w 1. dniu, 80 mg w 15. dniu, następnie w dawce 40 mg (w postaci jednej iniekcji) cotygodniowo, rozpoczynając od 4 tygodnia.</p> <p>W przypadku chorych, u których zaobserwowano <25% poprawę w liczbie ropni i guzków zapalnych, po 12 tygodniach terapii ADA, należy przerwać jego stosowanie [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B]</p> <p>W przypadku chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie, ale osiągnęli 25-50% poprawę w liczbie guzków zapalnych (częściowa</p> | <p>Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia, u których standardowe leczenie nie powiodło się.</p> | <p>M.in. ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych, a także młodzieży od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS [ChPL Humira®].</p> | <p>Adalimumab: Adalimumabum (Humira®, Imraldi®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32.; * Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.; * Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|---|--|------------------|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | odpowiedź na leczenie) po 12 tygodniach stosowania, należy rozważyć kontynuację terapii ADA i ponownie poddać ją ocenie po dodatkowych 3 miesiącach [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B] | | | agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; * Leczenie ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B.36.; * Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40) B.47. Poziom odpłatności: bezpłatny. ⁵ |
| BAD 2018 | Adalimumab [silna rekomendacja] Adalimumab podawany w dawce 40 mg co tydzień. | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. | | |
| DDG 2018 | Adalimumab | Chorzy na HS o umiarkowanym nasileniu choroby. | | |
| Hunger 2017 | Adalimumab Stosowanie ADA w dawce 160 mg w 1. tygodniu, 80 mg w 2. tygodniu, następnie w dawce 40 mg cotygodniowo. | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. | | |
| RACGP 2017 | Adalimumab (podawany podskórnie) Stosowanie ADA w dawce 160 mg w 0. tygodniu, 80 mg w 2. tygodniu, następnie w dawce 40 mg cotygodniowo. | Chorzy na HS o bardzo ciężkim nasileniu oraz o umiarkowanym/ciężkim nasileniu z zaostrzeniem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie skojarzone klindamycyną wraz z ryfampicyną. | | |

⁵ Chorzy w Polsce mogą stosować adalimumab w leczeniu HS jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [Opinia AOTMiT 2018a, Opinia AOTMiT 2018b].

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| EADV 2015 | <p>Adalimumab</p> <p>Stosowanie (podawanie podskórne):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dla procedury chirurgicznej: ADA w dawce 160 mg w dniu 0. i prawdopodobnie 80 mg 1. tydzień później; ⊕ w przypadku długotrwałego leczenia: ADA w dawce 40 mg raz na tydzień (brak dostosowania dawki u chorych z otyłością (> 100 kg)). <p>W publikacji <i>Gulliver 2016</i> podkreślono, iż jest to rekomendowana terapia w I linii leczenia w przypadku HS o umiarkowanym/ciężkim stopniu nasilenia, u chorych nieodpowiadających lub nietolerujących doustnych antybiotyków [poziom dowodów Ib, siła rekomendacji A].</p> | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Anakinra (jako trzecia linia terapii biologicznej) [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B]</p> | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w przypadku niepowodzenia terapii adalimumabem i infliksymabem. | Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem [ChPL Kineret®] | <p>Anakinra: (np. Kineret®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) B.86.; <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p> |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Infliksymab (jako druga linia terapii biologicznej) [siła dowodów: 2, stopień zalecenia: B]</p> <p>Stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała w 0., 2. i 6. dniu terapii, a następnie co 8 tygodni.</p> | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w przypadku niepowodzenia terapii adalimumabem. | M.in. reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów [ChPL Remicade®] | <p>Infliksimab: Infliximabum (Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32.; ⊕ Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów |
| BAD 2018 | Infliksymab [słaba rekomendacja] | Chorzy na HS o umiarkowanym nasileniu | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|---|---|---|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | Stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. | choroby nieodpowiadający na leczenia adalimumabem. | | o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.; * Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; * Leczenie ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B.36.; * Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40) B.47. * Leczenie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10 K51) B.55. Poziom odpłatności: bezpłatny. |
| DDG 2018 | Infliksymab | Chorzy na HS o umiarkowanym nasileniu choroby. | | |
| RACGP 2017 | Infliksymab | Chorzy na HS o bardzo ciężkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii adalimumabem. | | |
| EADV 2015 | <p>Infliksymab</p> <p>Stosowanie (podawanie dożylnie w ciągu 2 godzin, jeśli nie wystąpią żadne reakcje na infuzję, można ją również podać w ciągu 1 godziny):</p> <ul style="list-style-type: none"> * dla procedury chirurgicznej: w dawce 5 mg/kg masy ciała; * w przypadku długotrwałego leczenia: w dawce 5 mg/kg masy ciała w dniu 0., 2., 6., a następnie regularnie co 8 tygodni. <p>W publikacji <i>Gulliver 2016</i> podkreślono, iż jest to rekomendowana terapia w II linii leczenia w przypadku HS o umiarkowanym/ciężkim stopniu nasilenia, u chorych nieodpowiadających na terapię adalimumabem [poziom dowodów Ib/IIa, siła rekomendacji B].</p> | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. | | |
| EADV 2015 | <p>Etanercept (podawany podskórnie)</p> <p>Stosowanie w dawce 25 mg, 2 razy w tygodniu, przez okres 3-10 miesięcy.</p> | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. | M.in. reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycyca, łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia [ChPL Enbrel®] | <p>Etanercept: Etanerceptum (np. Benepali®, Enbrel®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--|---|---|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | <p>o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B. 33.;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; * Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B. 36.; <p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD L40.0) B.47.</p> |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | Ustekinumab [siła dowodów: 4, siła zalecenia: C] | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. | M.in. choroba Crohna, łuszczycy plackowatej, łuszczycowe zapalenie stawów [ChPL Stelara®] | <p>Ustekinumab: Ustekinumabum (np. Stelara®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD L40.0) B.47.</p> |
| EADV 2015 | Ustekinumab (podawany podskórnie) Lek podawany 3-krotnie, w dawce 45 mg, w 0., 4. i 16. tygodniu terapii. | | | |
| ŚRODKI BAKTERIOBÓJCZE/BAKTERIOSTATYCZNE | | | | |
| Hunger 2017 | Triklosan | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. | Brak ChPL | NIE |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | Triklosan stosowany miejscowo w skojarzeniu z cynkiem podawanym doustnie [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C] Stosowanie miejscowe 2% triklosanu, 2 razy dziennie wraz z przyjmowanym doustnie cynkiem w dawce 30 mg 3 razy dziennie. | Chorzy na HS o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| Hunger 2017 | Sulfobituminian amonowy (ichtiol) | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu | | |
| EADV 2015 | <p>Rezorcyna 15%</p> <p>15 % rezorcynę podawać można w postaci kremu na bazie oleju lub wody z emulgującymi woskami. W przypadku wystąpienia zaostrzeń, rozpocząć leczenie dwa razy na dobę, w ciągu kilku godzin od wystąpienia zaostrzenia.</p> <p><i>Gulliver 2016</i>: terapia rekomendowana w II linii leczenia (po terapii adalimumabem) [poziom dowodów III, siła rekomendacji C].</p> | Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. | | |
| METFORMINA | | | | |
| BAD 2018 | Metformina [rekomendacja GPP ⁶] | Chorzy na HS z towarzyszącą cukrzycą oraz kobiety chore na HS z zespołem policystycznych jajników lub w ciąży. | | <p>Metformina: Metformini hydrochloridum (np. Avamina®, Etform®, Formetic®, Metfogamma®, Metformax®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Cukrzyca; ⊕ Zespół policystycznych jajników; ⊕ Stan przedcukrzycowy (gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi); ⊕ Poziom odpłatności: ryczałt (zespoły insulinooporności w |
| Hunger 2017 | Metformina Stosowanie w dawce 500-1500 mg/dzień. | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (chorzy oporni na leczenie). | M.in. cukrzyca typu 2, nieprawidłowa tolerancja glukozy [ChPL Metformax 500®] | |

⁶ Zalecenie dotyczące dobrej praktyki lekarskiej (GPP, ang. *good practice point*)

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|---|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy). |
| CYKLOSPORYNA | | | | |
| Hunger 2017 | Cyklosporyna A Stosowanie w dawce 2-6 mg/kg/dzień. | Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (chorzy oporni na leczenie). | | Cyklosporyna A: Ciclosporinum (np. Cycloclad®, Equoral®, Sandimmun Neoral®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (np. zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia, anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia, nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, białaczka z dużych granularnych limfocytów T, wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego); * Poziom odpłatności: ryczałt; <u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</u> D61, D61.0-D61.9, D76, D76.0-D76.3, C80, C97, Niedokrwiłość aplastyczna, histocytoza, nowotwory złośliwe bez określenia jego umiejscowienia, nowotwory złośliwe niezależnych (pierwotnych) mnogich umiejscowień; <ul style="list-style-type: none"> * Poziom odpłatności: bezpłatnie. |
| EADV 2015 | Cyklosporyna A Dzienne dawki od 2 do 6 mg/kg masy ciała, przez różne okresy terapii (od 6 tygodni do 7 miesięcy). Dane dotyczące odpowiedniej dawki lub czasu trwania terapii cyklosporyną A w przypadku HS są ograniczone. <i>Gulliver 2016:</i> terapia rekomendowana w III linii leczenia (po terapii adalimumabem i np. infliksymabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D]. | Chorzy na HS, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na terapię standardowe pierwszego, drugiego oraz trzeciego rzutu. | M.in. leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry, leczenie odrzucenia przeszczepu, ciężkiej łuszczycy, zespołu nerczycowego [ChPL Cycloclad®] | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|---|---|--|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| GLUKONIAN CYNKU | | | | |
| EADV 2015 | <p>Glukonian cynku</p> <p>Stosowanie 90 mg/dzień przez 3 miesiące.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> terapia rekomendowana w II linii leczenia (po terapii adalimumabem) [poziom dowodów III, siła rekomendacji C].</p> | <p>Leczenie podtrzymujące chorych na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p> | Brak ChPL | NIE |
| KORTYKOSTEROIDY | | | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Kortykosteroidy podawane dozmianowo [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C]</p> <p>Stosować w skojarzeniu z innymi terapiami.</p> | <p>Chorzy na HS o wszystkich stopniach nasilenia choroby (w przypadku wystąpienia guzków zapalnych o ostrym charakterze).</p> | <p>M.in. złuszczące zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona), ziarniniak grzybiasty, ciężka łuszczycza, choroby oka, kolagenozy [ChPL Polcortolon®]</p> | <p>Triamcynolon: Triamcinolonum (np. Polcortolon®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 30%. |
| BAD 2018 | <p>Kortykosteroidy podawane dozmianowo [słaba rekomendacja]</p> | <p>Chorzy na HS o ciężkim nasileniu (ostra faza).</p> | | |
| RACGP 2017 | <p>Kortykosteroidy podawane dozmianowo z dodatkiem lidokainy (w celu zwalczania bólu)</p> | <p>Chorzy na HS o ostrym zlokalizowanym zaostrzeniu.</p> | | |
| Hunger 2017 | <p>Kortykosteroidy podawane dozmianowo.</p> | <p>Chorzy na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu</p> | | |
| EADV 2015 | <p>Kortykosteroidy podawane dozmianowo</p> <p>Stosowanie acetonidu triamcynolonu w dawce 5-10 mg/ml.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> terapia rekomendowana w II linii leczenia (po terapii adalimumabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | <p>Chorzy na HS (z wyłączeniem przypadku, kiedy istnieje podejrzenie infekcji bakteryjnej).</p> | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|---|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Kortykosteroidy układowe (jako leczenie wspomagające) [siła dowodów: 4, stopień zalecenia: C]</p> <p>Stosowanie w niskich dawkach (10 mg odpowiednika prednizolonu dziennie).</p> | Chorzy na HS, u których choroba wykazuje oporność. | <p>M.in. choroby neurologiczne, obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, ropień mózgu, choroby płuc i dróg oddechowych, napad ciężkiej ostrej astmy, choroby dermatologiczne (terapia doustna początkowego etapu leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, takie jak erythrodermia, pęcherzyca zwykła, ostry wyprysk), zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne [ChPL Dexamethasone Krka®]</p> | <p><u>Kortykosteroidy do stosowania ogólnego:</u></p> <p>Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii Phosphas (np. Diprophos®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 50%. <p>Dexamethasone (np. Dexamethasone Krka®, Pabi-Dexamethason®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (dodatkowo w: nowotworach złośliwych jako leczenie wspomagające oraz premedykacja); * Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Hydrocortisonum (np. Hydrocortisonum-SF®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 30%. * Powikłania skórne u chorych na nowotwory - w |
| RACGP | <p>Kortykosteroidy układowe</p> <p>Zalecane jest krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów układowych.</p> | Chorzy na HS z zaostrzeniami choroby i bólem. | | |
| EADV 2015 | <p>Kortykosteroidy układowe</p> <p>Dawkę i czas podawania kortykosteroidów należy ograniczyć do minimum w celu ograniczenia wystąpienia powikłań związanych z długotrwałym stosowaniem.</p> <p>Prednizolon w dawce 0,5-0,7 mg/kg jest zalecany do krótkotrwałego stosowania w ostrych zaostrzeniach choroby. Dawkę należy szybko zmniejszać, aby zaprzestać podawania leku w ciągu kilku tygodni.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> terapia rekomendowana w II linii leczenia (po terapii adalimumabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | Chorzy na HS (rutynowe długoterminowe stosowanie nie jest obecnie zalecane). | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> * przypadkach innych niż określone w ChPL (poziom odpłatności 50%); * Nowotwory złośliwe (bezpłatny do limitu); |
| Hunger 2017 | <p>Prednizolon</p> <p>Stosowanie w dawce 0,5-0,7 mg/kg/dzień.</p> | <p>Chorzy na HS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (chorzy oporni na leczenie).</p> | <p>M.in. złuszczące zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona), ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczyca, kolagenozy, choroby układu endokrynnego [ChPL Encorton®]</p> | <p>Prednizolon: Prednisolonum (np. Predasol®, Encorton®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: ryczałt; * Nowotwory złośliwe; <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu (autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia, stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia).</p> |
| HORMONY | | | | |
| EADV 2015 | <p>Hormony (takie jak antyandrogeny, octan cyproteronu i estrogeny)</p> <p>Połączone leczenie antyandrogenem, octanem cyproteronu (w dawce 100 mg/dobę) i etynyloestradiolem.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> terapia rekomendowana w III linii leczenia (po terapii adalimumabem i np. infliksymabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | <p>Chorzy na HS (kobiety z zaburzeniami miesiączkowania, objawami hiperandrogenizmu lub wyższymi prawidłowymi lub wysokimi poziomami dehydroepiandrosteronu, androstendionu i/lub białka</p> | <p>Ciężkie objawy androgenizacji, takie jak wysokiego stopnia nietypowe owłosienie (hirsutyzm), ciężka androgenozależna utrata owłosienia głowy prowadząca ostatecznie do łysiny (wyłysienie androgenowe), często związane z ciężkimi</p> | <p>Hormony: Cyproteroni acetat (np. Androcur®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (F64.0 (wg ICD-10)); * Poziom odpłatności: 30%. <p>Cyproteronum + Ethinyloestradiolum (np. Cyprodiol®, Diane-35®)</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|--|--|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | wiążącego hormony płciowe w surowicy. | postaciami trądziku i (lub) łojotoku, tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych, leczenie antyandrogenowe w przypadkach nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego [ChPL Androcur®] | <u>Wykaz leków refundowanych:</u> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (F64.0 (wg ICD-10)); * Poziom odpłatności: 30%. |
| LEKI P/BÓLOWE | | | | |
| EADV 2015 | <p style="text-align: center;">NLPZ</p> <p>Zalecane jest stosowanie NLPZ w zwykłych schematach dawkowania w celu złagodzenia ostrego bólu związanego z HS.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | Chorzy na HS cierpiący na ostre dolegliwości bólowe. | <p>M.in. leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania [ChPL Diclac®]</p> | <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne: Diclofenacum: (np. Diclac®, Naclofen®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <p>* We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL, dyskopatia);</p> <p>* Poziom odpłatności: 50% lub ryczałt.</p> <p>Ibuprofenum: (np. Ibuprofen Hasco®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <p>* We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p>* Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Ketoprofenum: (np. Bi-Profenid®, Ketonal Duo®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|--|--|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL); * Poziom odpłatności: 50%. <p>Meloxicamum: (np. Meloxistad®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 50%. <p>Naproxenum: (np. Anapran®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 50%. |
| EADV 2015 | <p>Opioidy (leczenie przeciwbólowe w ostrym bólu)</p> <p>Najpowszechniej stosowanymi opioidami są hydrokodon, oksykodon, morfina i kodeina.</p> <p>Użycie opioidów powinno być dozwolone (przez krótki czas) jedynie w przypadku, kiedy inne leki nie wykazały działania. Kodeina, powinna być pierwszym wyborem, a kolejnym hydrokodon.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | Chorzy na HS cierpiący na ostre dolegliwości bólowe. | M.in. silny ból wymagający leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi [ChPL Accordeon®] | <p>Opioidy:</p> <p>Dihydrocodeinum: (np. DHC Continus®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: 30%. * Nowotwory złośliwe; * Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; <p>Morphini sulfas: (np. Doltard®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------------------|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> * Neuralgia popółpaścowa przewlekła; * Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia; * Poziom odpłatności: ryczałt; * Nowotwory złośliwe; * Poziom bezpłatności: bezpłatny do limitu; <p>Morphinum: (np. Morphini sulfas WZF®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: ryczałt; * Neuralgia popółpaścowa przewlekła; * Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia; * Poziom odpłatności: ryczałt; * Nowotwory złośliwe; * Poziom bezpłatności: bezpłatny do limitu; <p>Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum: (np. Oxyduo®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|---|---|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | <p>których występują zaparcia poopoiidowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; <p>Oxycodonum: (np. Accordeon®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Neuralgia popópaścowa przewlekła; * Nowotwory złośliwe; * Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia; * We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * Poziom odpłatności: ryczałt. |
| TOKSYNA BOTULINOWA | | | | |
| EADV 2015 | <p>Toksyna botulinowa (w ramach terapii eksperymentalnej)</p> <p>Stosowanie, w zależności od obszaru ciała, w dawce od 40 do 250 jednostek.</p> <p><i>Gulliver 2016:</i> terapia rekomendowana w III linii leczenia (po terapii adalimumabem i np. infliksymabem) [poziom dowodów IV, siła rekomendacji D].</p> | <p>Eksperymentalna terapia chorych na HS o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p> | <p>M.in. zaburzenia neurologiczne, zaburzenia czynności pęcherza moczowego, uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe [ChPL Botox®]</p> | <p>Toksyna botulinowa: Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile: (np. Botox®)</p> <p><u>Program lekowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G24.3, G24.4, G24.5, G24.8, G51.3) B.28.; * Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G80) B.30.; * Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|---|------------------|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | | | | użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69) B.57.; * Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31) B.73.; * Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69) B.83. |
| LECZENIE CHIRURGICZNE | | | | |
| Grupa robocza HS ALLIANCE | <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Rodzaj wykonywanej operacji i wymagane marginesy są zależne od stopnia nasilenia choroby.</p> <p>Chirurgiczna interwencja nie powinna być traktowana jako wyłączny rodzaj leczenia, ponieważ nawrót choroby jest praktycznie nieunikniony.</p> <p>W ograniczonej chorobie z pojedynczymi zmianami, należy dokonać ich opróżnienia (jako leczenie uzupełniające) oraz zabiegi chirurgiczne, takie jak ograniczone wycięcie, deroofing.</p> <p>W przypadku napiętych i bolesnych ropni, żadna terapia medyczna nie będzie skuteczna i może być wymagane przeprowadzenie chirurgicznego drenażu.</p> <p>W przypadku rozległej i ciężkiej postaci choroby, wymagane jest dokonanie większego wycięcia zmian. Przewlekłe, nieaktywne zmiany można usunąć, aby zapobiec nawrotom choroby.</p> | Chorzy na HS | Nie dotyczy | W ramach leczenia szpitalnego – świadczenia wysokospecjalistyczne [Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia] |
| BAD 2018 | Leczenie chirurgiczne | Chorzy na HS, u których konwencjonalne leczenie | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|------------------|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | <p>Brak jest wystraszającej ilości dowodów o wysokiej jakości w formie badań randomizowanych, dotyczących stosowania leczenia chirurgicznego.</p> <p>Należy rozważyć chirurgiczne usunięcie zmian w przypadku chorych na HS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ celem zminimalizowania możliwości nawrotu choroby; ⊕ gdy konwencjonalne leczenie układowe nie przyniosło korzyści. | układowe nie przyniosło korzyści. | | |
| Hunger 2017 | <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Miejscowe wycięcie pojedynczych zmian jest zalecane tylko w zlokalizowanych, dobrze ograniczonych zmianach o nasileniu łagodnym i umiarkowanym.</p> <p>We wszystkich innych przypadkach należy rozważyć szerokie wycięcie zmiany lub wycięcie zmienionej skóry laserem CO₂, w tym części tkanki tłuszczowej całego dotkniętego obszaru (pachy, pachwiny, pośladki itp.).</p> | Chorzy na HS. | | |
| RACGP 2017 | <p>Leczenie chirurgiczne i laserowe</p> <p>W publikacji stwierdzono, że interwencja chirurgiczna jest najbardziej przydatna jako terapia adjuwantowa dla zmian, które nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne.</p> <p>W leczeniu wykorzystuje się także terapię neodymowym laserem Nd:YAG (ang. <i>neodymium-doped yttrium aluminum garnet</i>) oraz terapię światłem impulsowym.</p> | Chorzy na HS. | | |
| EADV 2015 | <p>Leczenie chirurgiczne i laserowe</p> <p>Niezwykle trudno jest porównać metody leczenia chirurgicznego dla HS ze względu na złożony</p> | Chorzy na HS. | | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia | | Wskazanie w ChPL | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|--------------------------------------|--|-----------|------------------|---|
| | Terapia | Populacja | | |
| | <p>charakter choroby, liczne skomplikowane interwencje chirurgiczne szeroko stosowane w leczeniu i różne dane dostępne w literaturze.</p> <p>W zależności od miejsca, w którym występują zmiany, rodzaju i ich stopnia zaawansowania, należy wybrać odpowiednią metodę (np. wycięcie lub łyżeczkowanie poszczególnych zmian, całkowite wycięcie zmian i otaczającej je owłosionej skóry, wycięcie powierzchni ściany (deroofing).</p> <p>Można także zastosować leczenie laserem molekularnym CO₂ lub laserem z technologią Nd:YAG, które charakteryzują się mniejszym zniszczeniem tkanki zdrowej w stosunku do chirurgicznej ingerencji.</p> <p>Obecne są także terapie eksperymentalne: terapia światłem impulsowym oraz terapia fotodynamiczna.</p> | | | |

Grupa robocza HS ALLIANCE

Siła dowodów:

- 1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych
- 1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego
- 2a – dowody pochodzące z badań kohortowych
- 2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 badania kohortowego
- 3 – dowody z badań kliniczno-kontrolnych
- 4 – dowody pochodzące z serii przypadków
- 5 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1
- B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2/3 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1
- C – rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 2 lub 3
- D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 5

BAD 2018

Siła rekomendacji:

Silna rekomendacja – Korzyści z interwencji przeważają nad ryzykiem; większość chorych wybrałaby interwencję, podczas gdy tylko niewielka część z nich nie poddała by się jej; dla lekarzy: większość chorych otrzymałaby interwencję; dla decydentów byłby to przydatny wskaźnik

Słaba rekomendacja – Zagrożenia i korzyści z interwencji są dokładnie zrównoważone; większość chorych wybrałaby interwencję, ale wielu z nich nie poddałoby się jej; lekarze musieliby rozważyć zalety i wady terapii dla chorych w oparciu o dowody; dla decydentów byłby to słaby wskaźnik wydajności, zmienność w praktyce jest oczekiwana

Brak rekomendacji – Niewystarczające dowody na poparcie jakichkolwiek zaleceń

Silny brak rekomendacji – Ryzyko interwencji przeważa nad korzyściami; większość chorych nie zdecydowałaby się na interwencję, a jedynie niewielka ich część poddałaby się jej; dla lekarzy: większość chorych nie otrzymałaby interwencji

Rekomendacja GPP – Zalecenia dotyczące dobrej praktyki lekarskiej wywodzą się z nieformalnego konsensusu

Gulliver 2016

Siła dowodów:

1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych

1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego

2a – dowody pochodzące z badań bez randomizacji

2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 badania quasi-eksperymentalnego

3 – dowody z badań nieeksperymentalnych/ serii przypadków

4 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1

B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1

C – rekomendacja oparta na dowodach o sile 3 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 lub 2

D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 2 lub 3

4.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

HS to przewlekła, nawracająca zapalna choroba skóry, która najczęściej występuje w późnym wieku młodzieńczym lub u osób dorosłych. Choroba najczęściej dotyczy kobiet a do czynników ryzyka rozwoju HS należy m.in. palenie papierów i nadwaga [Kyriakou 2018]. Charakteryzuje się ona występowaniem bolesnych guzków, ropni o nieprzyjemnym zapachu, przetok i blizn przerostowych głównie w obrębie pach, pachwin i obszarze podsutkowym. Przebieg HS związany jest ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia. Ból, kłucie, pieczenie i swędzenie towarzyszące HS znacząco wpływają na jakość życia chorych (często powodując ich stygmatyzację). W wielu źródłach podkreśla się, iż obniżenie jakości życia w przebiegu HS jest większe niż w przypadku innych chorób dermatologicznych. Występujący w przebiegu HS ból o znacznym stopniu nasilenia wymaga częstego stosowania przez chorych leków przeciwbólowe, w tym opioidów. HS wpływa także na pogorszenie produktywności chorych [Kimball 2012, EMA 2015, Scheinfeld 2016]. Chorym na HS towarzyszy wiele zaburzeń emocjonalnych które również wpływają na codzienne życie (w tym złość, smutek, niepokój, niskie poczucie własnej wartości). 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 [Scheinfeld 2016].

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) i terapie układowe tj. antybiotyki doustne (np. ryfampicyna, klindamycyna, tetracykliny, dapson), retinoidy (acytreyne), steroidy (układowe i podawane dozmianowo), leczenie przeciwandrogenowe i leki immunosupresyjne (cyklsporyna) czy metformina. Dodatkowo chorzy często stosują także leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne. U chorych na HS wykonuje się także zabiegi chirurgiczne (radykalne wycinanie zmiany) i stosuje laseroterapię (laser CO₂ i laser Nd: YAG) [Scheinfeld 2016, EMA 2015].

W przypadku wielu chorych zastosowanie dostępnych opcji terapeutycznych nie pozwala jednak na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie. Należy zauważyć, iż zasadność stosowania wymienionych powyżej opcji terapeutycznych u chorych na HS analizowano najczęściej jedynie w otwartych, retrospektywnych opisach serii przypadków, najczęściej z krótkim okresem obserwacji i przy różnych kryteriach kwalifikacji i technikach chirurgicznych. Badania

retrospektywne dotyczące doustnej klindamycyny i ryfampicyny nie dostarczyły jednoznacznych dowodów pozwalających na wskazanie optymalnego czasu trwania terapii (wskazano na zakres od 2 do 4 miesięcy) [EMA 2015]. Należy także zauważyć, iż stan zapalny w HS jest związany ze zwiększonym poziomem prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 β i TNF- α (ang. *tumor necrosis factor α* – czynnik martwicy nowotworów). Dlatego też większość ekspertów uważa, że infekcja bakteryjna jest jedynie wtórnym zdarzeniem w procesie chorobowym i że antybiotyki nie są w stanie wyleczyć przyczyny HS, a mogą jedynie łagodzić objawy poprzez działanie przeciwbakteryjne lub przeciwzapalne [EMA 2015].

W rozdziale 4.1, szczegółowo przedstawiono zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu HS wraz ze sposobem ich finansowania ze środków publicznych w Polsce. Należy zauważyć, iż w Polsce brak jest refundacji w ramach *Wykazu leków refundowanych* terapii wskazanej ściśle w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych.

Jak wskazano w rozdziale 4.1, 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 lub 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 i neutralizuje biologiczną czynność TNF- α blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF- α , w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. W badaniach farmakodynamicznych po leczeniu lekiem Humira® u chorych na HS obserwowano szybkie obniżenie się poziomu CRP (ang. *C Reactive Protein* - białko ostrej fazy) [ChPL Humira®, EMA 2015]. 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 w Polsce nie są finansowane ze środków

publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* opcje terapeutyczne zarejestrowane ściśle w leczeniu HS, a dostępne terapie chirurgiczne i laserowe mogą być związane ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia po zabiegu 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. Produkt leczniczy Humira® finansowany w ramach 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.

5. Interwencja – adalimumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący adalimumabu na podstawie *ChPL Humira®* [ChPL Humira®].

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Lek Humira® dostępny jest w postaci roztworu:

- ⊕ do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 20 mg;
- ⊕ do wstrzykiwań w dawce 40 mg/0,8 ml;
- ⊕ do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 40 mg;
- ⊕ do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu w dawce 40 mg;
- ⊕ do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 80 mg;
- ⊕ do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu w dawce 80 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Humira®

| | |
|----------------------|---------|
| Kod ATC ⁷ | L04AB04 |
|----------------------|---------|

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

| | |
|--|--|
| | <p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α).</p> |
| <p>Działanie leku</p> | <p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.</p> |
| <p>Zarejestrowane wskazanie</p> | <p>Produkt leczniczy Humira® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> * czynnego ropnego zapalenia gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u młodzieży w wieku od 12 lat oraz u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS; * młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; * łuszczycy; * łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży; * choroby Leśniowskiego-Crohna; * choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; * zapalenia błony naczyniowej oka; * zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży; * reumatoidalnego zapalenia stawów; * osiowej spondyloartropatii; * łuszczycowego zapalenia stawów; * wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. |
| <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p> | <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>U młodzieży:</p> <p>U chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadku młodzieży w wieku od 12 lat (o masie ciała co najmniej 30 kg) z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS, adalimumab stosuje się w tygodniu 0. w dawce 80 mg, a następnie począwszy od 1. tygodnia, w dawce 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>U chorych w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt leczniczy Humira® w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień, można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p> <p>W przypadku kiedy wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu leczniczego Humira®.</p> <p>U dorosłych:</p> <p>U dorosłych chorych na czynne ropne zapalenie gruczołów potowych, dawka początkowa wynosi 160 mg w 1. dniu (podawana jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia).</p> <p>Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu leczniczego Humira® 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p> <p>Jeśli jest to konieczne, w okresie leczenia produktem leczniczym Humira® można kontynuować stosowanie antybiotyków.</p> <p>Zaleca się także, aby w okresie leczenia adalimumabem chorzy codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Humira® u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p> <p>Należy ponownie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u chorych, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.</p> <p>Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią.</p> <p>Produkt leczniczy Humira® może być dostępny w innych dawkach i/lub postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p><u>Sposób podawania:</u> Zalecane dawki przyjmuje się we wstrzyknięciach podskórnych. Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira® jest wskazany. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt, pod warunkiem, że lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.</p> |
| <p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p> | <p>We wnioskowanym wskazaniu lek Humira® ma być dostępny w ramach programu lekowego. Szczegółowy opis projektu Programu lekowego przedstawiono w rozdziale 10.1</p> |
| <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p> | <p>Leczenie produktem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira® jest wskazany.</p> |
| <p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p> | <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Humira® w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira® i rozpocząć właściwe leczenie.</p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Humira® w przypadku czynnej gruźlicy lub innego ciężkiego zakażenia (posocznica i zakażenia oportunistyczne).</p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Humira® w przypadku umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca.</p> <p>Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia, dlatego też, chorych należy ciągle poddawać badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym u chorych, z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, aż do czasu opanowania zakażenia. W przypadku wystąpienia zakażenia w trakcie terapii produktem leczniczym, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, a stosowanie produktu należy wstrzymać, do czasu opanowania zakażenia.</p> <p>U chorych, którzy byli przewlekłymi nosicielami HBV⁸ (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira®, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu.</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.</p> <p>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.</p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych u których kontynuowano leczenie produktem Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u tych chorych.</p> |

⁸ ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B

| | |
|--|--|
| | <p>Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.</p> <p>Wszystkim chorym stosującym produkt leczniczy 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, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.</p> <p>W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia lekiem Humira® należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.</p> |
| <p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p> | <p>Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pod kątem możliwości pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych, które mogą wskazywać na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia).</p> <p>Należy dokładnie monitorować chorych w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV.</p> <p>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.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych stosujących lek Humira® były zakażenia (takie jak: zapalenie nosogardzieli (ICD-10: J02), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06) i zapalenie zatok (ICD-10: J01)), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T80): (rumień (ICD-10: L54), świąd (ICD-10: L29), krwotok (ICD-10: T81), ból (ICD-10: R52) lub obrzęk (ICD-10: R22)), bóle głowy (ICD-10: R51) i bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M79).</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> |
| <p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p> | <p>Produkt leczniczy Humira® jest obecnie finansowany w ramach następujących programów lekowych w Polsce:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) B.32.; * Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) B.33.; * Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) B.35.; * Leczenie ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45) B.36.; * Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40) B.47. <p>Chorzy w Polsce mogą obecnie stosować adalimumab w leczeniu HS jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [Opinia AOTMiT 2018a, Opinia AOTMiT 2018b].</p> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Humira®* [ChPL Humira®]

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira® (adalimumab)⁹ w leczeniu chorych na HS, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊕ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- ⊕ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊕ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊕ NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊕ PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- ⊕ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 7 dokumentów. Na stronie AWMSG odnaleziono także dokument wydany w 2015 roku w którym wskazano iż z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE odstąpiono od oceny leku Humira® w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u osób dorosłych [AWMSG 2015].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

| Lek | Organizacja | Rok wydania |
|----------------------|-------------|-------------------|
| Adalimumab (Humira®) | AWMSG | 2017 [AWMSG 2017] |
| | SMC | 2017 [SMC 2017] |
| | CADTH | 2016 [CADTH 2016] |
| | NICE | 2016 [NICE 2016] |
| | HAS | 2016 [HAS 2016] |
| | PBAC | 2016 [PBAC 2016] |
| | SMC | 2016 [SMC 2016] |

⁹ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Wśród odnalezionych rekomendacji dla adalimumabu stosowanego w leczeniu HS, 5 było pozytywnych (AWMSG 2017, SMC 2017, CADTH 2016, NICE 2016 oraz SMC 2016) oraz 1 negatywna (HAS 2016) i 1 odroczone (PBAC 2016). W uzasadnieniu pozytywnych rekomendacji wskazano m.in. iż terapia ADA w rozpatrywanej populacji chorych wpływa na istotną poprawę w jakości życia chorych, a także redukcję liczby ropni oraz zmniejszenie bólu skóry w porównaniu do placebo. Negatywna oraz odroczone decyzja wynikały z niejednoznacznych wyników badań, a także braku zaprezentowania wyników długookresowych, które ostatecznie przełożyły się na brak możliwości wydania pozytywnej rekomendacji ze strony organizacji wydających opinie.

Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Dodatkowe informacje |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------|---|--|
| Adalimumab (Humira®) | AWMSG 2017 | Pozytywna | Chorzy od 12 roku życia, u których występuje ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. | Rekomendacja ta jest uzasadniona jedynie w przypadku wykorzystania zatwierdzonego PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i> – umowa podziału ryzyka) lub kiedy cena jest równa lub niższa od ceny PAS. |
| | SMC 2017 | Pozytywna | Chorzy od 12 roku życia, u których występuje ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. | Rozszerzenie wcześniej wydanej pozytywnej opinii na kolejną populację chorych. |
| | CADTH 2016 | Pozytywna warunkowa | Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS spełniający następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ całkowita liczba ropni i guzków ≥ 3; ⊕ zmiany w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych (przy czym stopień jednej ze zmian musi zostać określony jako II lub III wg klasyfikacji Hurleya); ⊕ niewystarczająca odpowiedź na 90-dniowe leczenie antybiotykami doustnymi. | Według danych z dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy, terapia ADA w rozpatrywanej populacji chorych wpływa na istotną poprawę w jakości życia chorych, a także redukcję liczby ropni oraz zmniejszenie bólu skóry w porównaniu do placebo. Warunkami wydania pozytywnej rekomendacji są: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przepisywanie leku jedynie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorych z HS; ⊕ w przypadku braku poprawy stanu chorego po 12 tygodniach leczenia zaprzestanie leczenia adalimumabem; ⊕ znaczna redukcja ceny leku. |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Dodatkowe informacje |
|---------|---------------------------------------|---------------------|---|---|
| | NICE 2016 | Pozytywna warunkowa | Dorośli chorzy na ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. | Rekomendacja pozytywna pod warunkiem, że produkt będzie dostępny w cenie uzgodnionej w ramach PAS. |
| | HAS 2016 | Negatywna | Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. | Na negatywną rekomendację złożyły się: efektywność, która oceniona została w badaniach jako niska lub ograniczona oraz brak dowodów świadczących o poprawie jakości życia. Dodatkowo dane na temat długookresowej analizy bezpieczeństwa, w rozważanym wskazaniu, były ograniczone. |
| | PBAC 2016 | Odroczona | Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na dwukrotnie przeprowadzone konwencjonalne leczenie układowe HS, przez 3 miesiące każde. | PRAC zauważyło, że brakuje danych na temat korzyści długookresowych dla ocenianej terapii, dlatego też, niemożliwe jest jednoznaczne potwierdzenie efektów zaproponowanego leczenia. |
| | SMC 2016 | Pozytywna | Dorośli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. | Dane z dwóch przedstawionych badań sugerują znaczącą poprawę kondycji zmian zapalnych oraz brak pogorszenia stanu ropni i sączących się przetok w przypadku zastosowania omawianej terapii, dlatego też wydano pozytywną rekomendację. |

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁰ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty.

| Lek | Typ dokumentu, organ AOTMiT | Rok wydania |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Adalimumab (Humira®) | Opinia AOTMiT | 2018 [Opinia AOTMiT 2018a] |
| Adalimumab (Humira®) | Opinia Rady Przejrzystości | 2018 [Opinia AOTMiT 2018b] |

AOTMiT wydał 2 dokumenty dotyczących finansowania adalimumabu w leczeniu chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w tym 1 Opinię AOTMiT oraz 1 Opinię Rady Przejrzystości. W obu dokumentach uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira® w analizowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jak wskazano w odnalezionych dokumentach, argumentem przemawiającym na korzyść adalimumabu (poza pozytywną relacją korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania i dobrym profilem bezpieczeństwa) jest fakt, że jest to jedyny lek biologiczny w Polsce, zarejestrowany w podanym wskazaniu. Dodatkowo brak innej dostępnej refundowanej technologii lekowej stosowanej po niepowodzeniu antybiotykoterapii w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych, również przemawia na korzyść adalimumabu.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Rekomendacja |
|----------------------|--|---------------------|---|---|
| Adalimumab (Humira®) | Opinia AOTMiT nr 16/2018 | Pozytywna | Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (ropne zapalenie) | Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe uzasadniają finansowanie ze środków |

¹⁰ W tym również stanowiska

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Rekomendacja |
|---------|--|---------------------|---|--|
| | | | gruczołów potowych apokrynowych) | publicznych ocenianej technologii medycznej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. |
| | Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2018 | Pozytywna | Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych) | Rada Przejrzystości na podstawie przeanalizowanych dowodów, uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. |

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu HS (rozdział 4.1) stwierdzono, że u chorych, u których występuje czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia układowego stosuje się leczenie biologiczne. W zdecydowanej większości analizowanych wytycznych klinicznych jako leczenie z wyboru wskazany jest adalimumab. Drugi z leków biologicznych najczęściej wskazywany w odnalezionych dokumentach – infliksymab zalecany jest głównie po niepowodzeniu terapii adalimumabem (wytyczne Grupy roboczej HS ALLIANCE, wytyczne BAD 2018, RACGP 2017

i w publikacja *Gulliver 2016*). Należy także podkreślić, iż infliksymab nie jest zarejestrowany w leczeniu HS (adalimumab jest jedynym dostępnym w Polsce lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu HS). Inne wymieniane w wytycznych opcje terapeutyczne (np. dapson, cyklosporyna), zalecane są głównie po niepowodzeniu terapii adalimumabem.

Interwencje chirurgiczne (np. nacięcie i drenaż zmiany) lub leczenie laserowe zwykle stosuje się jedynie jako środki tymczasowe w ostrej fazie choroby oraz u chorych nieodpowiadających na terapię farmakologiczną. U chorych po wykonaniu zabiegu chirurgicznego obserwuje się poprawę, jednak leczenie to może dotyczyć rozległych obszarów i wiązać się z wysoką chorobowością. Ponadto, w zależności od umiejscowienia zmian oraz obszaru wycięcia, leczenie to może prowadzić do oszpecenia chorego oraz do utraty pełnej sprawności. Co więcej, brak jest długoterminowych wyników przedstawiających odsetek nawrotów, jakość życia chorych oraz zadowolenie z leczenia [Kerdel 2014].

Należy zatem przypuszczać, że po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego jedyną zasadną terapią w leczeniu chorych na HS jest adalimumab. Obecnie w Polsce nie istnieje dla niego żadna alternatywna terapia po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. Uznano, iż infliksymab nie powinien stanowić komparatora dla adalimumabu w rozpatrywanym wskazaniu gdyż nie jest zarejestrowany w leczeniu HS, a w wielu odnalezionych wytycznych terapia infliksymabem zalecana jest dopiero w przypadku braku odpowiedzi na terapię adalimumabem. Należy zauważyć, iż w rekomendacji NICE wydanej dla adalimumabu w leczeniu HS także podkreślono, iż w opinii ekspertów klinicznych infliksymab nie stanowi właściwego komparatora dla adalimumabu w rozpatrywanym wskazaniu, gdyż lek ten nie jest zarejestrowany w leczeniu HS, dostępne dowody naukowego dla tego leku są bardzo ograniczone i lek ten nie stanowi praktyki klinicznej w rozpatrywanej populacji docelowej [NICE 2016]. Podobne wnioski wskazano w rekomendacji PBAC 2016 [PBAC 2016].

W związku z powyższym uznano, że w zdefiniowanej populacji docelowej, jako komparator stanowiący aktualną praktykę kliniczną, należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Do leczenia wspomagającego prawdopodobnie zalicza się m.in. antybiotyki doustne bądź miejscowe (np. klindamycyna, antybiotyki tetracyklinowe), retinoidy (np. acytretyna), kortykosteroidy (układowe lub podawane dozmianowo np. deksametazon) stosowane jako leczenie ratujące, leki przeciwbólowe stosowane wspomagająco w terapii silnego bólu oraz drenaż lub nacięcie zmiany (również w przypadku zaostrzeń), środki antyseptyczne i opatrunkowe.

Szczegółową analizę sposobu finansowania wskazanych opcji terapeutycznych w Polsce przedstawiono w rozdziale 4.1.

7. Efekty zdrowotne

AOTMiT zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej [AOTMiT 2016].

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) [AOTMiT 2016].

HS 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 [EMA 2015]. W wyniku rozwoju choroby dochodzi do powstawania blizn przerostowych, zatok i przetok [Revuz 2004]. Jak podkreślono w rozdziale 3. stopień nasilenia HS ocenia się według klasyfikacji zaproponowanej przez Hurley w 1989 roku, skali HS-PGA (bardziej adekwatna do oceny skuteczności leczenia niż skala Hurley), według zmodyfikowanej wersji skali Sartoriusa lub według nowego narzędzia – skali IHS-4. Podstawą oceny w wymienionych skalach jest analiza liczby, rodzaju i stopnia rozległości zmian towarzyszących HS (tj. ropni, przetok, guzków zapalnych, blizn) [Kerdel 2014, Kimball 2012].

Ból, jest jednym z najważniejszych problemów zgłaszanych przez chorych na HS. Zwykle jest on związany z głęboko osadzonymi guzkami zapalnymi. Chorzy opisują go na wiele sposobów, np. jako gorący, palący, uciskający, rozciągający, tnący, ostry, napięty, rozszczepiający, gryzący, pulsujący albo nadający uczucie obolałości lub bolesności. W przeciwieństwie do wielu innych chorób dermatologicznych zmiana nasilenia bólu u chorych na HS jest istotna w ocenie klinicznej [EADV 2015].

W związku z tym, że skóra jest największą i najbardziej widoczną częścią ciała, jest także bardzo ważnym narządem dla prawidłowego funkcjonowania psychospołecznego. Odgrywa ona kluczową rolę w relacjach interpersonalnych, poczuciu własnej wartości i postrzeganiu wizerunku własnego i wizerunku publicznego. 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 [Deckers 2014]. Dlatego też jednym z celów leczenia HS jest poprawa jakości życia chorych. Umieszczenie zmian i liczba miejsc zajętych chorobowo w znaczący sposób wpływają na jakość życia chorych. Wykazano, iż stopień nasilenia HS jest najważniejszym czynnikiem związanym z upośledzeniem jakości życia chorych [EMA 2015].

Rozwój ropni mnogich może skutkować utrudnieniami w podejmowaniu pracy zawodowej, utratą pewności siebie, zaburzeniami seksualnymi [Lim 2013]. Występujące w przebiegu HS guzki i zatoki często są źródłem nieprzyjemnego zapachu, co również wpływa negatywnie na funkcjonowanie chorych w społeczeństwie. Gorączka i zmęczenie (często pojawiające się w skrajnych przypadkach) mogą uniemożliwić osobom wykonywanie nawet zwykłych codziennych zadań [EADV 2015]. Badania wykazały obecność u chorych na HS trudności w prawidłowym funkcjonowaniu społecznym i w rodzinie, pojawiania się myśli samobójczych i występowania trudności ekonomicznych, takich jak utrata pracy. Stwierdzono, że chorzy na HS często się izolują z obawy przed stygmatyzacją. 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 [EADV 2015].

Jednym z powikłań rozwoju HS może być 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 [EADV 2015].

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 [Kerdel 2014].

Biorąc pod uwagę powyższe informację, uznano iż w ramach *Analizy klinicznej* dla adalimumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ 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).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w dotyczących aktywności choroby oraz jakości życia związanego z chorobą) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

W *Analizie klinicznej*, na podstawie odnalezionych badań, przedstawiony zostanie sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej punktów końcowych.

Według zapisów projektu Programu lekowego (szczegółowy opis przedstawiono w Załączniku 10.1) dla ADA zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:

- ⊕ braku efektów leczenia po 12 tygodniach terapii tj. <50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzów i/lub ropni) lub wzrost liczby ropni lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia;
- ⊕ wystąpienia poważnych działań niepożądanych wymagających w opinii lekarza prowadzącego zmiany terapii.

Dlatego też w ramach *Analizy klinicznej* zostaną przedstawione m.in. dane dotyczące występowania zmian liczby guzków, ropni i sączących się przetok po 12 tygodniach terapii oraz dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Zgodnie z treścią projektu programu lekowego adalimumab może być stosowany przez maksymalnie 12 miesięcy (ok. 52 tyg.) od podania pierwszej dawki leku. Dlatego też w ramach analizy długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ADA, zostaną uwzględnione także dane dla okresu odpowiadającego maksymalnemu czasowi trwania terapii ADA, przewidzianemu w projekcie programu lekowego.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *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* [Rozporządzenia MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1. [Higgins 2011].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczbie.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora 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. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1 [Higgins 2011].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ADA oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 8.
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 | Inna niż wymieniona. |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------------------------|---|---|
| | <p>dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia).</p> <p>Dawkowanie u młodzieży: 80 mg w tygodniu 0., 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.</p> | |
| Komparatory ¹¹ | <p>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 rozdziale 6.</p> | Niezgodny z założonymi |
| | <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> | n/d |
| | <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p> | 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 | <p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe |
| | <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> | |

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|---|
| | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) | |
| | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²) | |
| | 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; ✳️ 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 | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy 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 |

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| 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. |

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane.

¹³ 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

Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że dla adalimumabu przeprowadzono 3 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne (*Kimball 2012*, *PIONEER I* i *PIONEER II*), w których przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem BSC¹⁴. W badaniach tych uczestniczyli dorośli chorzy z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na terapię z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie. Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ADA analizowano w otwartym, jednoramiennym badaniu kontynuacyjnym *PIONEER OLE*, w którym mogli uczestniczyć chorzy biorący uprzednio udział w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* [EMA 2015, ChPL Humira®]. Wskazane badania najprawdopodobniej będą zatem mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku 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, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Humira® względem zdefiniowanego komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenia MZ 2012].

¹⁴ W badaniach opisywano grupę kontrolną jako placebo (PLC), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające (m.in. antybiotyki doustne lub miejscowe, leki przeciwbólowe, środki opatrunkowe, kortykosteroidy). W badaniach porównawczą ocenę wykonano zatem dla ADA+BSC vs PLC+BSC

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany wykonany od podstaw model (model wykonany *de novo*) przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku 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, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Humira® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt Programu lekowego

LECZENIE ROPNEGO ZAPALENIA APOKRYNOWYCH GRUCZOŁÓW POTOWYCH O NASILENIU UMIARKOWANYM I CIĘŻKIM (ICD-10 L 73.2)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|---|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:</p> <p>1) wiek chorego: 12 lat i więcej;</p> <p>2) obecność czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych definiowane jako:</p> <p>a) 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</p> <p>b) nasilenie choroby w skali IHS-4 ≥ 4</p> <p>3) niewystarczająca odpowiedź na leczenie układowe (w tym nieskuteczna ciągła antybiotykoterapia przez co najmniej 90 dni lub ciągła terapia retinoidami przez co najmniej 6 miesięcy).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy</p> | <p>1. Dawkowanie – dorośli</p> <p>Początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia).</p> <p>Dwa tygodnie później (od dnia 29.) należy kontynuować leczenie, stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg podawane jednego dnia)</p> <p>2. Dawkowanie – młodzież w wieku od 12 lat o masie ciała co najmniej 30 kg</p> <p>Początkowo 80 mg w tygodniu 0 (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia), a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień. U pacjentów wieku młodzieńczego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w dawce 40 mg co drugi tydzień, można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg jeden raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej; 2) odczyn Biernackiego (OB) 3) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 7) badanie ogólne moczu; 8) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon 9) antygen HBs; 10) przeciwciała anty HCV; 11) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 12) stężenie elektrolitów w surowicy; 13) RTG klatki piersiowej; 14) EKG z opisem; 15) ocena stopnia nasilenia choroby w skali Hurley lub IHS-4 <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Po 12 tygodniach (90 dni +/- 14 dni) od rozpoczęcia terapii świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, stężenie kreatyniny w surowicy, AIAT i AspAT.</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy</p> <p>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent nie kwalifikuje się do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) inne choroby skóry utrudniające ocenę stopnia odpowiedzi na leczenie; 2) obecność >20 sączących się przetok; 3) nadwrażliwość na adalimumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) aktywne zakażenia (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B); W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami 5) przebycie zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywnej infekcji cytomegalowirusem, <i>Pneumocystis carinii</i>; 6) umiarkowana i ciężka niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA); 7) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 8) czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat; 9) niestabilna choroba wieńcowa; 10) przewlekła niewydolność oddechowa; 11) przewlekła niewydolność nerek; 12) przewlekła niewydolność wątroby; 13) ciąża (kryterium względne - lek Humira należy stosować w ciąży tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne). <p>4. Zakończenie leczenia</p> | | <p>Wtedy też należy przeprowadzić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
|---|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| <p>Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) braku efektów leczenia po 12 tygodniach terapii definiowanych jako: <50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzów i/lub ropni) lub wzrost liczby ropni lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia 2) wystąpienia poważnych działań niepożądanych wymagających w opinii lekarza prowadzącego zmiany terapii <p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionego w punktach 1 i 2.</p> <p>5. Ponowne włączenie do leczenia</p> <p>Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Humira 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień jeśli pacjent spełni następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie co najmniej 1 ropnia lub 2 guzów zapalnych lub 1 drenującej (sączącej) przetoki lub b) nasilenie choroby w skali IHS-4 ≥ 2 | | |
|--|--|--|

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 9.
 Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

| 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. | Opis problemu zdrowotnego | Tak, rozdział 3 |
| 2. | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.6 |
| 3. | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania | Tak, rozdział 4.1 i 6 |

11. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Klasyfikacja stopni nasilenia HS według Hurley | 18 |
| Tabela 2. Klasyfikacja HS-PGA..... | 18 |
| Tabela 3. Oszacowanie liczby chorych od 12 r.ż. u których występuje HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe | 25 |
| Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HS oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce | 30 |
| Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Humira® | 56 |
| Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje | 62 |
| Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT | 64 |
| Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji | 72 |
| Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> | 82 |

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat postępowania w leczeniu HS.....29

13. Bibliografia

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|------------------------------|--|
| AOTMiT 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016 |
| BAD 2018 | Ingram J. R., Collier F., Brown D. i in., British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa), 2018 ,1-16 |
| Calao 2018 | Calao M., Wilson J. L., Spelman L. i in., Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional Study, PLoS ONE 2018, 13(7): e0200683 |
| ChPL Accordeon® | Charakterystyka produktu leczniczego Accordeon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Accordeon.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Androcur® | Charakterystyka produktu leczniczego Androcur®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Androcur_tab.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Botox® | Charakterystyka produktu leczniczego Botox®, https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/botox50_spc_0.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Colchicine Sigillata® | Charakterystyka produktu leczniczego Colchicine Sigillata®, https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160205000000-264_D-20160307000211.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Cyclaid® | Charakterystyka produktu leczniczego Cyclaid®, http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Cyclaid_spc_100mg.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Dalacin C® | Charakterystyka produktu leczniczego Dalacin C®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-09-18_dalacinckapsulki300mgspc.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Dexamethasone Krka® | Charakterystyka produktu leczniczego Dexamethasone Krka®, http://leki.urpl.gov.pl/files/38_DexamethasoneKrka_05mg_tabl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Diclac® | Charakterystyka produktu leczniczego Diclac®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac50_tabldojelit_50mg.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Doxycyclinum Polfarmex® | Charakterystyka produktu leczniczego Doxycyclinum Polfarmex®, https://www.polfarmex.pl/zasoby/produkty_ulotki_chpl/doxycyclinum%20polfarmex%20chpl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Enbrel® | Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Encorton® | Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encorton_tab_1_5_10_20.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Humira® | Charakterystyka produktu leczniczego Humira®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 29.01.2019 r.) |
| ChPL Invanz® | Charakterystyka produktu leczniczego Invanz®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/invanz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Isoderm® | Charakterystyka produktu leczniczego Isoderm®, https://www.leki-informacje.pl/file/2942/download?token=0T90jpMr (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Kineret® | Charakterystyka produktu leczniczego Kineret®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135155/anx_135155_pl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|------------------------------|---|
| ChPL Metformax 500® | Charakterystyka produktu leczniczego Metformax 500®, http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Metformax_500.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Metronidazol Polpharma® | Charakterystyka produktu leczniczego Metronidazol Polpharma®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4351-c (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Moloxin® | Charakterystyka produktu leczniczego Moloxin®, https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_moloxin_0.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Neotigason® | Charakterystyka produktu leczniczego Neotigason®, http://leki.urpl.gov.pl/files/37_Neotigason_kaps_x2.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Polcortolon® | Charakterystyka produktu leczniczego Polcortolon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Polcortolon_4mg.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Remicade® | Charakterystyka produktu leczniczego Remicade®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Rifampicyna TZF® | Charakterystyka produktu leczniczego Rifampicyna TZF®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Rifampicyna_TZF_kap_tw_150_300.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| ChPL Stelara® | Charakterystyka produktu leczniczego Stelara®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136124/anx_136124_pl.pdf (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| Deckers 2014 | Deckers I., van der Zee H., Prens E., Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa: Prevalence, Pathogenesis, and Factors Associated with the Development of HS, <i>Curr Derm Rep</i> 2014, 3:54-60 |
| Demografia GUS | GUS , http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (data dostępu: 30.01.2019 r.) |
| EMA 2015 | EMA, adalimumab Humira® EMA/CHMP/364731/2015, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0137-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 30.01.2019 r.) |
| Gulliver 2016 | Gulliver W., Evidence-based approach to the treatment of Hidradenitis Suppurativa/acne inversa based on the European Guidelines for Hidradenitis Suppurativa, <i>Rev Endocr Metab Disord</i> (2016) 17:343–351 |
| Higgins 2011 | Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu 15.11.2018 r.) |
| Kerdel 2014 | Kerdel F., Menter A., Micheletti R., Hidradenitis Suppurativa: Update on Diagnosis and Treatment, <i>Skin & Allergy News</i> 2014, 1-20 |
| 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, <i>Ann Intern Med.</i> 2012, 157: 846-855 |
| Kimball 2016b | Kimball A. B., Okun M. M., Williams D. A. i in., Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa, <i>N Engl J Med</i> 2016, 375: 422-434 |
| Kyriakou 2018 | Kyriakou A., Trigoni A., Galanis N. i in., Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data, <i>Dermatology Reports</i> 2018; volume 10: 7859 |
| Lim 2013 | Lim R., Patberg E., Cox A. i in., Hidradenitis Suppurativa, <i>Anaplastology</i> 2013, 2:3:1-8 |
| Matusiak 2010 | Matusiak Ł., Bieniek A., Szepietowski J., Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2010, 706-7 |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|---|---|
| Matusiak 2014 | Matusiak L., Bieniek A., Szepietowski J.C., Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients., Br J Dermatol. 2014 Jul; 171 (1):170-4 |
| Matusiak 2017 | Matusiak Ł., Kaszuba A., Krasowska D. i in., Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Poland in relation to international data, Dermatol Rev 2017, 104, 377-384 |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r. |
| Obwieszczenie Prezesa URPLWMIpB 2018 | Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej |
| Revuz 2004 | Revuz J., Hidradenitis suppurativa, Orphanet Encyclopedia 2004, 1-7 |
| Rozporządzenie MZ 2012 | 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 |
| Scheinfeld 2016 | Scheinfeld N.; Sundaram M.; Teixeira H. i in., 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. 22 (3) (no pagination), 2016 |
| Ustawa 2011 | 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 |
| Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia | Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 23 Sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872018dsoz,6811.html (data dostępu 15.01.2019 r.) |
| Zouboulis 2017 | Zoubouli C., Tzellos T., Kyrgidis A. i in., Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity, Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1401-1409 |
| Wytyczne i rekomendacje | |
| AWMSG 2015 | AWMSG, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1382 (data dostępu 19.01.2019 r.) |
| AWMSG 2017 | AWMSG, Adalimumab (Humira®) 40 mg solution for injection (pre-filled pen, pre-filled syringe and vial), 2017, 1 |
| BAD 2018 | Ingram J. R., Collier F., Brown D. i in., British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa), 2018 ,1-16 |
| CADTH 2016 | CADTH, Adalimumab (Humira – Abbvie Corporation). New Indication: Hidradenitis Suppurativa, 2016, 1-6 |
| DDG 2018 | Dissemond J., Jockenhöfer F., Miller A. i in., S1 Guidelines – Dermatoses associated with dermal lymphostasis, JDDG 2018, 512-523 |
| EADV 2015 | Zouboulis C., Desai N., Emtestam L. i in., European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, European Academy of Dermatology and Venereology 2015, 1-26 |

| Referencja | Opis bibliograficzny |
|--------------------------------|--|
| Grupa robocza HS ALLIANCE 2018 | Zouboulis C., Bechara F., Dickinson-Blok J. i in., Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group, JEADV 2018, 1-13 |
| HAS 2016 | HAS, Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion Humira (Adalimumab), Anti-TNF- α , 2016, 1-2 |
| Hunger 2017 | Hunger R., Laffitte E., L uchli S. i in., Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa, Dermatology 2017; 233: 113–119 |
| NICE 2016 | NICE, Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa Technology appraisal guidance, 2016, 1-43 |
| 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 srodkow publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołow 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 srodkow publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołow potowych apokrynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2018 |
| PBAC 2016 | PBAC, Adalimumab, injection 40 mg in 0.8 mL pre-filled pen, injection 40 mg in 0.8 mL pre-filled syringe, Humira®, 2016, 1-30 |
| RACGP 2017 | Vekic D., Cains G., Hidradenitis suppurativa – Management, comorbidities and monitoring, The Royal Australian College of General Practitioners 2017, VOL.46, NO.8, 584-88 |
| SMC 2016 | SMC, Adalimumab 40mg/0.8mL solution for injection (Humira®). SMC No. (1143/16), 2016, 1-11 |
| SMC 2017 | SMC, Adalimumab (Humira®) 40mg/0.4mL pre-filled syringe and pre-filled pen adalimumab (Humira®) 40mg/0.8mL vial for paediatric use SMC No. (1243/17), 2017, 1 |