



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Humira (adalimumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych  
gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim  
(ICD-10 L 73.2)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.38.2019

Data ukończenia: 19.09.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

ADA	Adalimumab
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AN	liczba ropni i guzków zapalnych (ang. abscess and inflammatory nodule count)
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AR	Analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
Bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CRP	białko C-reaktywne
CTC	Kryteria toksyczności wg NCI (ang. Common ToxicityCriteria)
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D/ EQ-5D VAS	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBs	antygen, którego poziom świadczy o zakażeniu wirusem wywołującym wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HiSCR	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> – odpowiedź kliniczna u chorych na HS
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	Hazard względny (Hazard ratio)
HS	ang. <i>Hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHS-4	ang. <i>International HS Severity Scoring System</i> – międzynarodowa skala służąca do oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych

<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
<b>MIZS</b>	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>Nr-axSpA</b>	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
<b>NS</b>	Nieistotny statystycznie
<b>NYHA</b>	ang. <i>New York Heart Association</i> – skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite
<b>OW NFZ</b>	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
<b>PFS</b>	Czas przeżycia bez progresji choroby
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PRR</b>	chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie (ang. responders plus partial responders)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (Risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (Relative risk)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	Rentgen
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	50
4.3.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>58</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>60</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>63</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>63</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>64</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>65</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>66</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>67</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>67</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>69</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>69</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>71</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	77
6.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>89</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>90</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>91</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>93</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa  
Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z  
analizami

18.07.2019  
PLR.4600.583.2019.13

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - **Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, EAN: 05909990005055**
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, EAN: 05909990005055 –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Niemcy

---

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Postępu 21b  
02-676 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.07.2019 r., znak PLR.4600.583.2019.13 (data wpływu do AOTMiT 18.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Humira (adalimumab)** w ramach programu lekowego „*Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)*”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.08.2019 r., znak OT.4331.38.2019.ET\_KLa.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.09.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. 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. [REDAKCYJNE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.
- Analiza kliniczna. Wersja 1.0. 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. [REDAKCYJNE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.
- Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. 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. [REDAKCYJNE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. 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. [REDAKCYJNE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 29.08.2019 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. 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. [REDAKCYJNE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań á 40 mg/0,8ml
<b>Kod ATC</b>	L04AB04 (Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ))
<b>Substancja czynna</b>	Adalimumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)</u></p> <p>Nie ma badań klinicznych produktu Humira u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS.</p> <p>Dawkowanie produktu Humira u tych pacjentów ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji.</p> <p>Zalecana dawka produktu Humira to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt Humira w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p> <p>Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Humira można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Humira pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.</p> <p>Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Humira.</p> <p>Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią.</p> <p>Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p> <p>Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.</p> <p><u>Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych pacjentów (ChPL Humira)</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania produktu Humira u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to 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). 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). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Humira można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Humira pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.</p> <p>Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.</p> <p>Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Humira 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p> <p>Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią.</p> <p>Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.</p>

<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF (ang. tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworu) i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: ChPL Humira

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 wrzesień 2003 r. Data rejestracji leku we wskazaniu wynikającym ze zlecenia: 28 lipiec 2015 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>• Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów <ul style="list-style-type: none"> <li>- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat,</li> <li>- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych,</li> </ul> </li> <li>• Osiowa spondyloartropatia <ul style="list-style-type: none"> <li>- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych;</li> <li>- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych;</li> </ul> </li> <li>• Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych;</li> <li>• Łuszczycyca u dorosłych;</li> <li>• Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;</li> <li>• Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży;</li> <li>• Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych;</li> <li>• Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych;</li> <li>• Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży oraz dorosłych.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Humira

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendację Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych<sup>1</sup>.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2018 z dnia 7 maja 2018 roku</b>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań 40 mg/0,8ml, we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2).
<b>Opinia nr 16/2018 z dnia 11 maja 2018 r.</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

<sup>1</sup> BIP 70/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5489-70-2018-zlc>

<b>Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b>	medycznych <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
---	--

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	<b>LECZENIE ADALIMUMABEM ROPNEGO ZAPALENIA APOKRYNOWYCH GRUCZOŁÓW POTOWYCH O NASILENIU UMIARKOWANYM I CIĘŻKIM (ICD-10 L 73.2)</b>
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Dawkowanie adalimumabu</b></p> <p><b>1) dorośli</b> 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). 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><b>2) młodzież w wieku od 12 lat</b> o masie ciała co najmniej 30 kg 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>
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b> 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:: 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 b) nasilenie choroby w skali IHS-4 <math>\geq 4</math></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>4) W przypadku miesiączkujących dziewcząt i kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego adalimumab.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy.</p>

<b>Kryteria wyłączenia z programu:</b>	<b>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b> W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent nie kwalifikuje się do programu: 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 adalimumab, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami 5) przebiecie 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 adalimumab należy stosować w ciąży tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne)
<b>Zakończenie leczenia</b>	<b>4. Zakończenie leczenia</b> Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: 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 Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionego w punktach 1 i 2.
<b>Ponowne włączenie do leczenia</b>	<b>5. Ponowne włączenie do leczenia</b> Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można ponownie wprowadzić stosowanie produktu adalimumab 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień jeśli pacjent spełni następujące kryteria: a) wystąpienie co najmniej 1 ropnia lub 2 guzów zapalnych lub 1 drenującej (sączącej) przetoki lub b) nasilenie choroby w skali IHS-4 $\geq 2$
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<b>Badania przy kwalifikacji</b> 1) morfologia krwi obwodowej; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 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; 16) test ciążowy beta HCG.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<b>Monitorowanie leczenia</b> Po 12 tygodniach (90 dni +/- 14 dni) od rozpoczęcia terapii świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, stężenie kreatyniny w surowicy, AlAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definiowanie problemu zdrowotnego

Hidradenitis suppurativa (HS, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, trądzik odwrócony) jest przewlekłą, zapalną, nawrotową, wyniszczającą dermatozą mieszków włosowych, która zwykle pojawia się po okresie dojrzewania płciowego i objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych w okolicach ciała zawierających apokrynowe gruczoły potowe, najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej (definicja z Dessau, 1. Międzynarodowa konferencja nt. hidradenitis suppurativa/ trądziku odwróconego, 30 marca – 1 kwietnia 2006 r., Dessau, Niemcy).

Źródło: Matusiak 2017

### Rozpoznanie

Do ustalenia rozpoznania HS konieczne jest spełnienie trzech pierwszorzędowych kryteriów diagnostycznych. Po pierwsze, muszą być obecne typowe zmiany skórne charakterystyczne dla HS, tj. głębokie, bolesne guzki podskórne, ropnie, drenujące przetoki (tunele zapalne), mostkowate blizny oraz pseudozaskórniki. Najczęściej różne wymienione powyżej zmiany występują jednocześnie. Po drugie, zmiany muszą się znajdować przynajmniej w jednym z obszarów predylekcyjnych (pachy, pachwiny, okolica okołoodbytnicza, pośladki, u kobiet fałdy pod- i śródpiersiowe). Zmiany mogą się pojawiać ektopowo, ale powinny obejmować powyższe obszary predylekcyjne, aby spełnić kryteria diagnozy HS. Po trzecie, wymagane jest stwierdzenie przewlekłego i nawrotowego przebiegu – przynajmniej dwa zaostrzenia (nawroty) w ciągu 6 miesięcy. W postawieniu prawidłowej diagnozy mogą być pomocne inne niepatognomoniczne czynniki, które dodatkowo potwierdzają rozpoznanie HS.

Źródło: Matusiak 2017

### Klasyfikacja i ocena nasilenia objawów

Spośród rozmaitych systemów klasyfikacji HS (m.in. PGA, HSS, HSSI, AISI) system oceny zaawansowania choroby wg Hurley jest nadal najpowszechniej stosowany w codziennej praktyce lekarskiej, gdyż jest intuicyjny i niezasochłonny. Zostanie on także niejednokrotnie użyty na potrzeby niniejszej pracy, więc wymaga krótkiego scharakteryzowania. W 1989 r. Hurley jako pierwsza zaproponowała klasyfikację nasilenia objawów HS: stadium I to tworzenie się ropni, pojedynczych lub mnogich, bez przetok i bliznowacenia, stadium II to jeden ropień lub większa liczba nawracających, wyraźnie wykształconych ropni z wytworzeniem przetok i bliznowaceniem, a stadium III – liczne ropnie, połączone między sobą przetokami, zajmujące obszar całej określonej lokalizacji. Stadium I choroby obserwuje się najczęściej (68% pacjentów), stadium II występuje u 28% pacjentów, natomiast stadium III u 4% pacjentów z HS. Dziś klasyfikacja wg Hurley, jak wspomniano powyżej, jest nadal powszechnie używana, a ponadto kolejne stadia (I, II, III) utożsamia się odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim HS (nie ma innej 3-stopniowej, zwalidowanej skali).

**Tabela 6. Klasyfikacja nasilenia objawów HS wg Hurley**

<b>Stadium I</b>	Formowanie pojedynczych lub mnogich ropni, bez przetok i bliznowacenia
<b>Stadium II</b>	Nawracające ropnie z przetokami i bliznowaceniem, pojedyncze lub mnogie zmiany
<b>Stadium III</b>	Zmiany rozsiane lub w kilku lokalizacjach, z przetokami, bliznami mostkowanymi i ropniami

Źródło: Matusiak 2017

## Epidemiologia

Rejestr pacjentów korzystających z publicznych świadczeń zdrowotnych w Polsce prowadzony jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Według danych z 2015 r. uprawnienia (ubezpieczeni i osoby uprawnione) do świadczeń opieki zdrowotnej miało ogółem ok. 35 milionów osób (ponad 90% populacji polskiej). Według danych Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ, Centrala w Warszawie w latach 2014–2016 odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS (L73.2), co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%. Przekłada się to średnio na 110 pacjentów w stadium II nasilenia choroby wg Hurley i 16 pacjentów w stadium III w ciągu każdego roku (estymacja na podstawie European S1 guideline<sup>2</sup>). Wynik wydaje się zaniżony w stosunku do prezentowanych danych pochodzących z największych baz medycznych w USA i Europie, chociaż mieści się w podanym na wstępie przedziale, tj. od 0,00033% do 4,1%.

Ponadto należy uwzględnić, że rozpoznawalność i świadomość HS wśród dermatologów w Polsce jest duża, a jest to przecież główna grupa lecząca tych chorych. Nie wszyscy pacjenci z HS zgłaszają się jednak ze swoimi dolegliwościami do dermatologa bądź do lekarza w ogóle (szczególnie ci z nieznacznym nasileniem choroby). Ponadto nazwa tej jednostki chorobowej w polskiej wersji językowej ICD-10 przetłumaczona została dość niefortunnie – „ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy (hydradenitis suppurativa)”, co może zaniżać wyniki.

Warto zwrócić także uwagę na liczby pacjentów z HS leczonych w ośrodkach specjalizujących się w terapii tej jednostki chorobowej, przede wszystkim w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; a także w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; Katedrze i Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oraz Katedrze i Klinice Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; do których kierowani są pacjenci z całej Polski z HS niepoddającym się „klasycznej” terapii, co zresztą widać w danych z rejestru NFZ (w czterech wymienionych województwach raportuje się blisko połowę wszystkich przypadków HS w Polsce). W Klinice we Wrocławiu hospitalizowano w 3 kolejnych poddanych analizie latach (tj. 2014–2016) 178 pacjentów z HS (średnio 60 rocznie, co stanowiło około połowy corocznych rozpoznań dla województwa). Kolejne wymienione kliniki hospitalizowały łącznie średnio ok. 15 pacjentów z HS rocznie. Były to niemal wyłącznie osoby z nasileniem choroby w stadium II i III wg Hurley, u których dotychczasowe leczenie zachowawcze (głównie antybiotykoterapia bądź retinoidy podawane ogólnie) nie przyniosło istotnej klinicznie poprawy i którzy wymagali leczenia biologicznego lub interwencji chirurgicznej (najczęściej).

Źródło: Matusiak 2017

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane z bazy NFZ

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Liczba pacjentów  $\geq 12$  r.ż. z rozpoznaniem L73.2 wg ICD-10 (dane z bazy NFZ)**

Rozpoznanie wg kodu ICD-10: L 73.2	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Rozpoznanie główne lub współistniejące</b>	388	409	493	577	603
<b>Rozpoznanie główne</b>	367	372	437	520	532

Zestawienie zostało wykonane dla pacjentów o wieku  $\geq 12$  lat

#### Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od dwóch ekspertów. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>2</sup> Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44.

**Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których <b>oceniana technologia</b> byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Dr hab. Irena Walecka-Herniczek</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</b>				
<i>Pacjenci ≥ 12 r.ż. z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim</i>	2 500	100	100	Szacunki własne
<b>Dr n. med. Danuta Nowicka</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</b>				
<i>Pacjenci ≥ 12 r.ż. z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim</i>	2 500	100	100	Szacunki własne

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- American Academy of Dermatology (AAD), <https://www.aad.org/>;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- British Association of Dermatologists (BAD), <http://www.bad.org.uk/>;
- European Dermatology Foundation (EDF), <https://www.euroderm.org/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), <https://www.eadv.org/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com/>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en/>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 4 dokumenty stanowiące wytyczne europejskiego i krajowych stowarzyszeń dermatologicznych dotyczące zasad postępowania w przypadku ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) (dodatkowo uwzględniono publikację Gulliver 2016, której współautorami są autorzy wytycznych stowarzyszenia ogólnoeuropejskiego EADV 2015).

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie **adalimumabu** w terapii umiarkowanej i ciężkiej postaci HS.

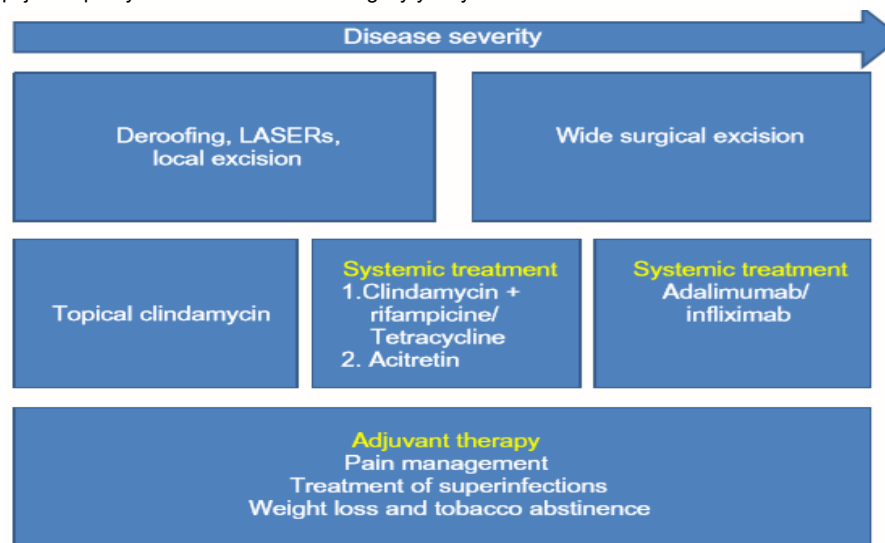
Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.



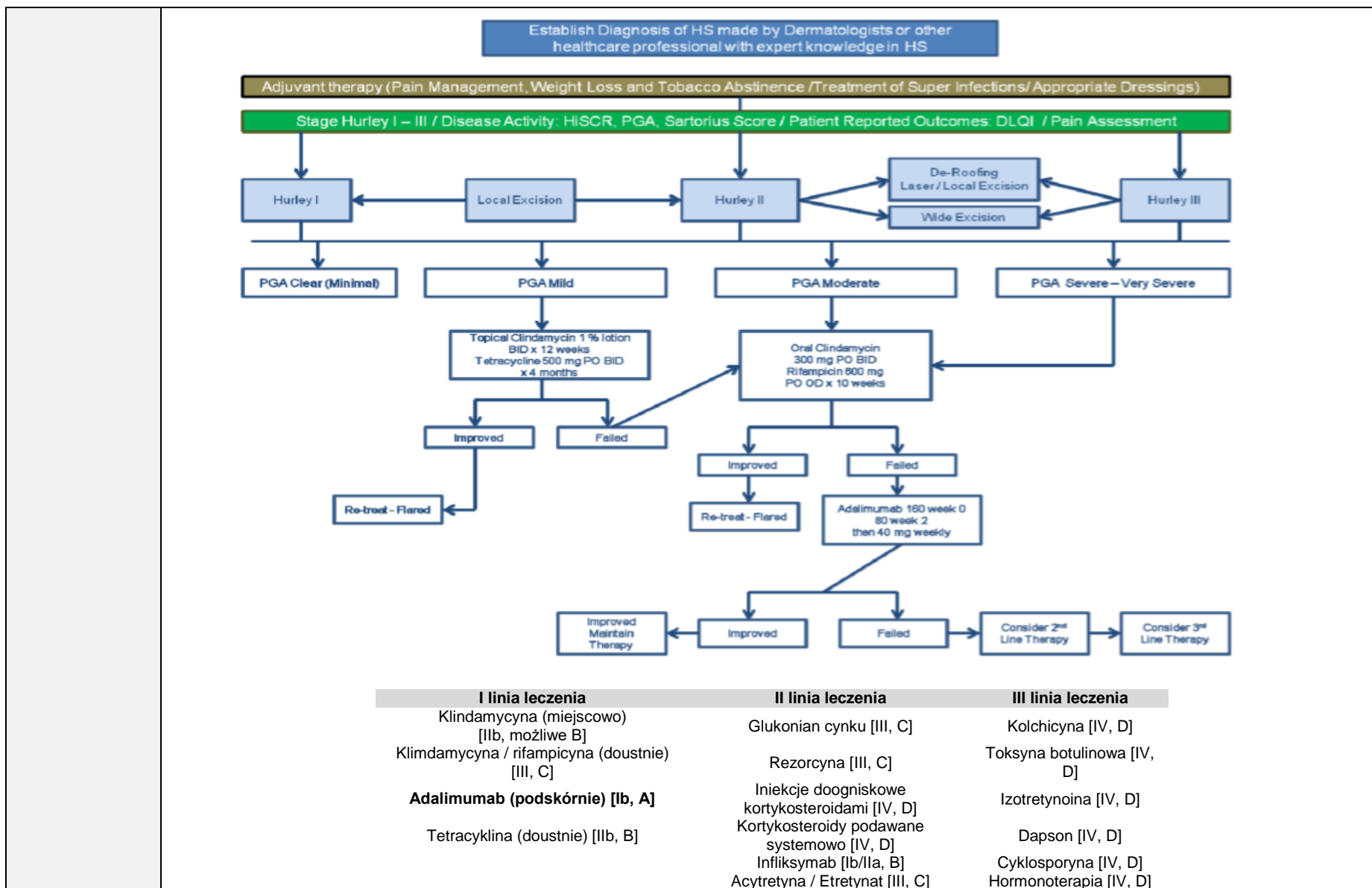
Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EADV 2015 (Europa)	<p>Wytyczne EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS).</p> <p><u>Leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nieantybiotykowe:</u> rezorcyna (nawracające zmiany w stadium I, II wg Hurley) na podstawie opisu 12 przypadków. Na podstawie jedynie opinii ekspertów wymienia się też adapalen oraz kwas azelainowy, ale stosowanie tych opcji należy uznać za eksperymentalne;</li> <li>• <u>Antybiotykowe:</u> jedyne dostępne dane dotyczą miejscowego stosowania klindamycyny (zmiany w stadium I, umiarkowanym stadium II wg Hurley);</li> </ul> <p><u>Leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku zmian poważnych lub rozsianych zalecana jest antybiotykoterapia: tetracyliny (zmiany rozsiane w stadium I, umiarkowanym stadium II wg Hurley), klindamycyna + rifampicyna (każde stadium choroby z aktywnym stanem zapalnym), rifampicyna + moksyflokscyna + metronidazol (oporne stadium II lub III);</li> </ul> <p><u>Terapia przeciwzapalna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniekcje doogniskowe (ang. intralesional) kortykosteroidami (acetonid triamcynolonu) w przypadku ostrych/opornych stanów zapalnych;</li> <li>• Kortykosteroidy podawane systemowo mogą skutecznie zredukować ostry stan zapalny (ale istnieją tylko ograniczone dowody na stosowanie w leczenie HS, rutynowe stosowanie długoterminowe nie jest obecnie zalecane). Doustny prednizolon jest zalecany w krótkotrwałej terapii ostrych zaostrzeń choroby;</li> <li>• Dapson może być stosowany w przypadku zmian łagodnych do umiarkowanych (stadium I lub II wg Hurley). Ta terapia może być stosowana w przypadku niepowodzenia standardowego leczenia I lub II linii;</li> <li>• Cyklosporyna (należy stosować po niepowodzeniu standardowej terapii I, II i III linii);</li> <li>• Terapia hormonalna – antyandrogenowa (octan cyproteronu, estrogeny – dla kobiet z zaburzeniami cyklu, objawami hiperandrogenizmu oraz podwyższonym poziomem wybranych hormonów);</li> </ul> <p><u>Leczenie biologiczne:</u></p> <p>Na podstawie obecnych dowodów <b>adalimumab</b> i <b>inflixymab</b> są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej postaci HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, przy czym <b>adalimumab</b> jest lekiem lepiej tolerowanym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozostałe inhibitory TNF-<math>\alpha</math>: raportowano przypadki oraz jedno badanie kliniczne, w którym stosowano etanercept;</li> <li>• Pozostałe leki biologiczne: raportowano przypadki stosowania ustekinumabu;</li> </ul> <p><u>Retinoidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się stosowania izotretynoiny w leczeniu HS – dane literaturowe są niespójne;</li> <li>• Acytretyna/etretynat (stadium I lub łagodne II wg Hurley, a także stany przewlekłe z nawracającymi ropniami i/lub bliznowacieniem);</li> </ul> <p><u>Analgetyki - leczenie przeciwbólowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dowodów klinicznych na skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych w łagodzeniu stanów zapalnych u pacjentów z HS;</li> <li>• Brak dowodów klinicznych dotyczących użycia opioidów w łagodzeniu bólu u pacjentów z HS;</li> </ul> <p><u>Inne</u></p> <p>Glukonian cynku (jako terapia podtrzymująca w stadium I i II wg Hurley), domięśniowe podanie gamma-globuliny (niezalecane), kolchicyna (niezalecana), terapie eksperymentalne (toksyna botulinowa), leczenie chirurgiczne, terapia laserowa.</p>

Rekomenduje się, aby leczenie HS opierało się na subiektywnym odczuciu chorego odnośnie wpływu schorzenia na funkcjonowanie oraz obiektywnym stopniu zaawansowania choroby. Powracające zmiany miejscowe mogą być leczone chirurgicznie. W przypadku zmian rozsianych zaleca się stosowanie leczenia w postaci monoterapii lub w połączeniu z leczeniem chirurgicznym. W leczeniu można stosować antybiotyki lub leki immunosupresyjne. Na rysunku poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w HS wg wytycznych EADV 2015.



W publikacji Gulliver 2016 (w tworzeniu pracy brali udział także autorzy wytycznych EADV 2015) dokonano oceny terapii stosowanych w HS zawartych w wytycznych EADV z 2015 r. wg zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (ocena wg GRADE\*). Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm postępowania, a w tabeli dostępne terapie w podziale na linie leczenia stosowane w leczeniu HS przedstawione w publikacji Gulliver 2016.



<p><b>BAD 2018</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Chorym z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych należy zaoferować doustne tetracykliny, takie jak doksycyklina lub lincykylina, przez co najmniej 12 tygodni, rozważając jednocześnie przerwy w terapii aby obniżyć ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwbakteryjne (↑↑). Chorym nieodpowiadającym na tetracykliny należy zaś zaoferować leczenie skojarzone doustną klindamycyną w dawce 300 mg dwa razy dziennie oraz ryfampicyną w dawce 300 mg dwa razy dziennie przez 10-12 tygodni (↑↑).</p> <p>U mężczyzn i nieplodnych kobiet można rozważyć acytretynę (0,3-0,5 mg kg<sup>-1</sup> na dzień) w sytuacji braku odpowiedzi na antybiotyki (↑). Osobom nieodpowiadającym na antybiotyki można też oferować dapson (↑).</p> <p><b>Adalimumab</b> (zarejestrowany dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat) w dawce 40 mg na tydzień należy oferować pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby w przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalną terapię systemową (↑↑).</p> <p>Inflixymab w dawce 5 mg kg<sup>-1</sup> co 8 tygodni można rozważyć u osób z umiarkowanym do ciężkiego HS nieodpowiadających na terapię adalimumabem (↑).</p> <p>U osób z HS można też rozważyć roztwór klindamycyny (1%) (↑).</p> <p>W fazie ciężkiej choroby, na miejsca zaognione, można stosować kortykosteroidy (↑).</p>
<p><b>DDG 2018</b> <b>(Niemcy)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą rozpoznania i leczenia zapaleń skóry, którym towarzyszy zastój limfy.</p> <p>W przypadku pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (stopień II wg klasyfikacji Hurley) w wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antybiotykoterapii systemowej (klindamycyna);</li> <li>• Leków biologicznych (infixymab, <b>adalimumab</b>);</li> <li>• Leczenia chirurgicznego.</li> </ul>
<p><b>RACGP 2017</b> <b>(Australia)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia, monitorowania oraz chorób towarzyszących HS.</p> <p>W przypadku łagodnego HS można zastosować roztwór klindamycyny 0,1% miejscowo. U osób nieodpowiadających na leczenie miejscowe stosuje się terapię systemową, zalecaną w przypadku choroby umiarkowanej do ciężkiej. Terapię pierwszej linii stanowią antybiotyki stosowane ogólnoustrojowo, w linii drugiej stosuje się kortykosteroidy doustnie lub doogniskowo oraz leczenie biologiczne.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antybiotykoterapia: minocyklina, doksycyklina, klindamycyna + ryfampicyna;</li> </ul> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótkotrwale systemowe stosowanie kortykosteroidów;</li> <li>• Leki biologiczne: inhibitory TNF-α (<b>adalimumab</b>, zaaprobowany przez Therapeutic Goods Administration w umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby, infixymab, niezatwierdzony w tym wskazaniu). Przed wdrożeniem terapii lekami anti-TNF-α należy rozważyć zwiększone ryzyko infekcji w związku z ich stosowaniem, zwłaszcza <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Pacjentów leczonych należy monitorować na oddziałach dermatologicznych. Osobom stosującym leki anti-TNF-α nie należy podawać „żywych” szczepionek.</li> </ul>

\*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

↑↑ - silna rekomendacja, korzyści przewyższają ryzyko

↑ - słaba rekomendacja, korzyści i ryzyka ze stosowania leku są zbalansowane

### 3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

#### Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od dwóch ekspertów. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Technologie opcjonalne na podstawie opinii ekspertów**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Terapia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
<b>Dr hab. Irena Walecka-Herniczek</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii			
<b>antybiotykoterapia – miejscowa</b> <i>klindamycyna</i>	90%	70%	
<b>antybiotykoterapia ogólna – ciągłą przez min. 90 dni</b> <i>tetracyklina, dalacin-C, dalacin-C z ryfampicyną, sulfony</i>			
<b>retinoidy</b> <i>izotretynoina, acytretyna przez min. 6 miesięcy</i>	8%	5%	
<b>chirurgiczne usuwanie zmian</b> <i>leczenie skorelowane z terapiami doustnymi</i>	90%	90%	
<i>adalimumab, infliksymab</i>	2%	15%	X
<i>Uwaga eksperta: „brak rejestracji wszystkich wymienionych leków, poza adalimumabem w HS”</i>			
<b>Dr n. med. Danuta Nowicka</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii			
<b>antybiotykoterapia – miejscowa</b> <i>klindamycyna</i>	80%	30%	
<b>antybiotykoterapia ogólna</b> <i>tetracyklina, dalacin-C, dalacin-C z ryfampicyną, sulfony</i>			
<i>adalimumab, infliksymab</i>			X

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

#### Obwieszczenie MZ

Brak jest w Polsce leczenia biologicznego finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych (Obwieszczenia MZ) 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.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care)*</b></p>	<p>„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. Należy także podkreślić, iż infliksymab nie jest zarejestrowany w leczeniu HS. Inne wymieniane w wytycznych opcje terapeutyczne (np. dapson, cyklosporyna), zalecane są głównie po niepowodzeniu terapii adalimumabem.”</p> <p>„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<sup>3</sup>].”</p> <p>„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 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. Podobne wnioski wskazano w rekomendacji PBAC 2016.”</p>	<p><b>Wybór zasadny</b></p>

\* zgodnie z informacjami zawartymi w analizie wnioskodawcy „do leczenia wspomagającego prawdopodobnie zalicza się m.in. antybiotyki doustne bądź miejscowe (np. klindamycyna, antybiotyki tetracyklinowe), retinoidy (np. acytretyna), kortykosteroidy (układowe lub podawane dożmianowo 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.”

<sup>3</sup> Kerdel F., Menter A., Micheletti R., Hidradenitis Suppurativa: Update on Diagnosis and Treatment, Skin & Allergy News 2014, 1-20

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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. <i>Dawkowanie u dorosłych:</i> 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). 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). <i>Dawkowanie u młodzieży:</i> 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.	Inna niż wymieniona.	–
Komparatory	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).	Niezgodny z założonymi	–
	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).		
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (w tym zmiana w zakresie liczby i nasilenia guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok);</li> <li>• stopień nasilenia HS;</li> <li>• jakość życia związana z chorobą;</li> <li>• nasilenie bólu;</li> <li>• produktywność;</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	–

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia psychiczne (np. depresja, lęk);</li> <li>• stosowanie terapii ratunkowych;</li> <li>• zadowolenie z leczenia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia i działania niepożądane).</li> </ul>		
<b>Typ badań (metodyka)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji*)</li> <li>• Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.</li> </ul>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	–
<b>Inne</b>	• Publikacje pełnotekstowe.	Publ kacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	–
	• Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.	

\* nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał (data przeszukania: 10.01.2019 r.) następujące bazy danych pod kątem badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

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

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy wyłączono następujące randomizowane badania pierwotne:

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



- publikację Zouboulis 2019, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu PIONEER I lub PIONEER II (do 36 tyg.) oraz fazie przedłużonej tych badań ( $\geq 60$  tyg.). Okres obserwacji wyniósł do 168 tyg.

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

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

#### 4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PIONEER I</b> (publikacje <i>Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017</i>) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p><b>Randomizacja:</b> tak <b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne <b>Liczba ramion:</b> chorych randomizowano do grup ADA lub PLC* <b>Liczba ośrodków:</b> 101 (14 krajów – Europa, Stany Zjednoczone Ameryki, Australia i Kanada) <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i> <b>Okres obserwacji:</b> 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.) <b>Interwencja badana w pierwszej fazie badania:</b> ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg). <b>Interwencje badane w drugiej fazie badania:</b> ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień lub ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. (chorzy, którzy w fazie pierwszej badania zostali przypisani do grupy PLC, w fazie drugiej otrzymali ADA w dawce 40 mg co tydz. (od 16. tygodnia do 35. tygodnia; w 12. tygodniu i 14. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg, a w 13. tygodniu i 15. tygodniu podano dawkę PLC)). <b>Interwencja kontrolna w pierwszej fazie badania:</b> placebo podawane w taki sam sposób jak ADA. <b>Interwencja kontrolna w drugiej fazie badania:</b> placebo podawane w taki sam sposób jak ADA. W czasie fazy drugiej badania, chorzy, którzy przzerwali terapię, mogli wziąć udział w przedłużonej otwartej fazie badania, jeżeli spełniali odpowiednie kryteria. W drugiej fazie badania, chorzy, którzy przzerwali terapię i wzięli udział w fazie otwartej badania, zostali sklasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie w 36. tyg. <b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy otrzymujący antybiotyki doustne w celu leczenia HS musieli zaprzestać stosowania terapii na przynajmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania. W czasie trwania badania stosowanie antybiotyków w ramach leczenia</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• rozpoznanie HS co najmniej 12 miesięcy przed kwalifikacją;</li> <li>• ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zdefiniowane jako obecność zmian w co najmniej 2 wyodrębnionych obszarach anatomicznych, przy czym stopień jednej ze zmian musiał zostać określony jako II lub III wg skali Hurley;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na leczenie HS (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub nietolerancją leczenia, bądź przeciwwskazanie względem leczenia doustnymi antybiotykami;</li> <li>• stabilna choroba co najmniej 2 miesiące przed kwalifikacją i w chwili rozpoczęcia badania (w oparciu o wywiad lekarski);</li> <li>• obecność <math>\geq 3</math> ropni i guzków zapalnych w chwili rozpoczęcia badania;</li> <li>• w przypadku kobiet – faza pomenopauzalna (przynajmniej przez okres 1 roku) lub sterylizacja chirurgiczna bądź stosowanie skutecznych metod antykoncepcji na 90 dni przed kwalifikacją do badania, w czasie trwania badania oraz przez 150 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub partner po zabiegu wazektomii, ujemny wyn k serologicznego testu ciążyowego w czasie kwalifikacji do badania oraz ujemny wynik testu ciążyowego na podstawie próbki moczu w chwili włączenia do badania;</li> <li>• zgoda na codzienne stosowanie (przez cały okres trwania badania) jednego z antyseptycznych środków miejscowych, na obszary objęte HS (chlorheksydyna, triklosan, nadtlenek benzoilu);</li> <li>• ujemny wynik próby tuberkulinowej oraz badania radiograficznego klatki piersiowej (w przypadku wyniku dodatniego przed podaniem badanego leku konieczne było wdrożenie i ukończenie leczenia profilaktycznego);</li> <li>• dobry ogólny stan zdrowia (w oparciu o wywiad lekarski, wyniki badań laboratoryjnych, badanie elektrokardiograficzne i badanie fizykalne);</li> <li>• zdolność do samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych (lub obecność wykwalifikowanej osoby, która może wykonać wstrzyknięcie).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub innego leku z grupy anty-TNF w wywiadzie;</li> <li>• stosowanie układowego leczenia niebiologicznego w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź HiSCR;</li> <li>• ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok;</li> <li>• zaostrzenie objawów choroby;</li> <li>• zmiana nasilenia choroby w skali Hurley;</li> <li>• wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;</li> <li>• zmiana wyniku oceny nasilenia zmian chorobowych</li> <li>• nasilenie bólu;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• produktywność w pracy;</li> <li>• wynik w skali HAD;</li> <li>• zadowolenie z leczenia;</li> <li>• stosowanie terapii ratunkowych;</li> <li>• CRP;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

	<p>wspomagającego nie było dozwolone, za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne czynne choroby skóry (np. zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), które mogą zaburzyć ocenę HS;</li> <li>• leczenie HS jakimkolwiek doustnym antybiotykiem na 28 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie terapii miejscowych HS wydawanych na receptę na 14 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie doustnych, towarzyszących leczeniu HS leków przeciwbólowych (włączając opioidy) na 14 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wymaganie lub podejrzenie wymagania zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych z jakiegokolwiek powodu (wyłączając tramadol);</li> <li>• liczba sączących się przetok &gt;20 przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• terapia jakimkolwiek badanym lekiem chemicznym lub biologicznym na 30 dni lub okres 5. czasów półtrwania (którykolwiek okres był dłuższy) przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wcześniejsze wystawienie na działanie leku biologicznego, który ma potencjał lub znane powiązanie z postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (np. natalizumab, rytuksymab lub efalizab);</li> <li>• istotne kliniczne uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie ostatniego roku;</li> <li>• dysplazja lub nowotwór w wywiadzie (w tym chłoniak lub białaczka), inny niż niezłośliwy rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy lub zlokalizowany rak szyjki macicy (stadium <i>in situ</i>);</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania;</li> <li>• nadwrażliwość na substancje pomocnicze wymienione w ulotce dla adalimumabu w wywiadzie;</li> <li>• zakażenie wymagające podania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych (w czasie 30 dni przed włączeniem do badania dla podania dożylnego i 14 dni dla podania doustnego) oprócz dozwolonego leczenia gruźlicy;</li> <li>• niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (III lub IV stopień według NYHA), zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub inny stan w wywiadzie, w którym, w opinii badacza, udział chorego w badaniu wiąże się z ryzykiem;</li> <li>• choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;</li> <li>• listerioza, histoplazmoza, przewlekłe lub aktywne zakażenie wątroby typu B, zakażenie wirusem HIV, zespół nabytego niedoboru odporności, przewlekłe nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica w wywiadzie;</li> </ul>	
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych przed kwalifikacją;</li> <li>ocena badacza, na podstawie której chory jest nieodpowiednim kandydatem (z jakiegokolwiek przyczyny) lub nie będzie w stanie stosować się do protokołu badania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b></p> <p>I faza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa badana (ADA): N= 153</li> <li>Grupa kontrolna (PLC): N=154</li> </ul>	
<p><b>PIONEER II</b> (publikacje <i>Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p><b>Randomizacja:</b> tak <b>Zaślepienie:</b> tak. Podwójne</p> <p><b>Liczba ramion:</b> chorych randomizowano do grup ADA lub PLC*</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 101 (14 krajów – Europa, Stany Zjednoczone Ameryki, Australia i Kanada);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.);</p> <p><b>Interwencja badana w pierwszej fazie badania:</b> ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 12 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).</p> <p><b>Interwencje badane w drugiej fazie badania:</b> ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień lub ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. (od 12. tygodnia do 35. tygodnia)</p> <p><b>Interwencja kontrolna w pierwszej fazie badania:</b> placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p><b>Interwencja kontrolna w drugiej fazie badania:</b> placebo podawane w taki sam sposób jak ADA (chorzy, którzy w fazie pierwszej badania zostali przypisani do grupy PLC, w fazie drugiej ponownie otrzymali PLC (od 12. tygodnia do 35. tygodnia). PLC otrzymała też część chorych, którzy w I okresie trwania badania (do 12 tyg.) stosowała ADA 40 mg co tydzień.</p> <p>W czasie fazy drugiej badania, chorzy, którzy przerwali terapię, mogli wziąć udział w przedłużonej otwartej fazie badania, jeżeli spełniali odpowiednie kryteria.</p> <p>W drugiej fazie badania, chorzy, którzy przerwali terapię i wzięli udział w fazie otwartej badania, zostali sklasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie w 36. tyg.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie HS co najmniej 12 miesięcy przed kwalifikacją;</li> <li>ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zdefiniowane jako obecność zmian w co najmniej 2 wyodrębnionych obszarach anatomicznych, przy czym stopień jednej ze zmian musiał zostać określony jako II lub III wg klasyfikacji skali Hurley;</li> <li>niewystarczająca odpowiedź na leczenie HS (przynajmniej 90-dniowe) doustnymi antybiotykami lub nietolerancja leczenia, bądź przeciwwskazanie względem leczenia doustnymi antybiotykami;</li> <li>stabilna choroba co najmniej 2 miesiące przed kwalifikacją i w chwili rozpoczęcia badania (w oparciu o wywiad lekarski);</li> <li>obecność ≥3 ropni i guzków zapalnych w chwili rozpoczęcia badania;</li> <li>w przypadku kobiet – faza pomenopauzalna (przynajmniej przez okres 1 roku) lub sterylizacja chirurgiczna bądź stosowanie skutecznych metod antykoncepcji na 90 dni przed kwalifikacją do badania, w czasie trwania badania oraz przez 150 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub partner po zabiegu wazektomii, ujemny wyn k serologicznego testu ciążyowego w czasie kwalifikacji do badania oraz ujemny wynik testu ciążyowego na podstawie próbki moczu w chwili włączenia do badania;</li> <li>zgoda na codzienne stosowanie (przez cały okres trwania badania) jednego z antyseptycznych środków miejscowych, na obszary objęte HS (chlorheksydyna, triklosan, nadtlenek benzoilu);</li> <li>ujemny wynik próby tuberkulinowej oraz badania radiograficznego klatki piersiowej (w przypadku wyniku dodatniego przed podaniem badanego leku konieczne było wdrożenie i ukończenie leczenia profilaktycznego);</li> <li>dobry ogólny stan zdrowia (w oparciu o wywiad lekarski, wyniki badań laboratoryjnych, badanie elektrokardiograficzne i badanie fizykalne);</li> <li>zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji podskórnych (lub obecność wykwalifikowanej osoby, która może wykonać wstrzyknięcie).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>	<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź HiSCR;</li> <li>ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok;</li> <li>wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;</li> <li>zaostrenie objawów choroby;</li> <li>zmiana nasilenia choroby w skali Hurley;</li> <li>nasilenie bólu;</li> <li>jakość życia;</li> <li>produktywność w pracy;</li> <li>zadowolenie z leczenia;</li> <li>stosowanie terapii ratunkowych;</li> <li>CRP;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

	<p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy otrzymujący antybiotyki doustne bądź miejscowe w celu leczenia HS mogli kontynuować terapię o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania. W badaniu pozwalano na przyjmowanie do 100 mg doksycyliny lub minocykliny dwa razy na dobę.</p> <p>Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub innego leku z grupy anty-TNF w wywiadzie;</li> <li>• stosowanie układowego leczenia niebiologicznego w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;</li> <li>• inne czynne choroby skóry (np. zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), które mogą zaburzyć ocenę HS;</li> <li>• w przypadku stosowania dozwolonych antybiotyków doustnych (doksycyklina lub minocyklina) brak stałej dawki przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją;</li> <li>• stosowanie terapii miejscowych HS wydawanych na receptę na 14 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stosowanie doustnych, towarzyszących leczeniu HS leków przeciwbólowych (włączając opioidy) na 14 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wymaganie lub podejrzenie wymagania zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych z jakiegokolwiek powodu (wyluczając tramadol);</li> <li>• liczba sączących się przetok &gt;20 przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• terapia jakimkolwiek badanym lekiem chemicznym lub biologicznym na 30 dni lub okres 5. czasów półtrwania (którykolwiek okres był dłuższy) przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wcześniejsze wystawienie na działanie leku biologicznego, który ma potencjał lub znane powiązanie z postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (np. natalizumab, rytuksymab lub efalizab);</li> <li>• istotne kliniczne uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie ostatniego roku;</li> <li>• dysplazja lub nowotwór w wywiadzie (w tym chłoniak lub białaczka), inny niż niezłośliwy rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy lub zlokalizowany rak szyjki macicy (stadium in situ);</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania;</li> <li>• nadwrażliwość na substancje pomocnicze wymienione w ulotce dla adalimumabu w wywiadzie;</li> <li>• zakażenie wymagające podania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych (w czasie 30 dni przed włączeniem do badania dla podania dożylnego i 14 dni dla podania doustnego) oprócz dozwolonego leczenia gruźlicy;</li> <li>• niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (III lub IV stopień według NYHA), zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub inny stan w wywiadzie, w którym, w opinii badacza, udział chorego w badaniu wiąże się z ryzykiem;</li> <li>• choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;</li> <li>• listerioza, histoplazmoza, przewlekłe lub aktywne zakażenie wątroby typu B, zakażenie wirusem HIV, zespół nabytego niedoboru odporności, przewlekłe nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica w wywiadzie;</li> </ul>	
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych przed kwalifikacją;</li> <li>ocena badacza, na podstawie której chory jest nieodpowiednim kandydatem (z jakiegokolwiek przyczyny) lub nie będzie w stanie stosować się do protokołu badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>I faza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa badana: N= 163</li> <li>Grupa kontrolna: N=163</li> </ul>	
<p><b>Kimball 2012</b> (publikacje <b>Kimball 2012</b>, <b>Kimball 2016a</b>, <b>Scheinfeld 2016</b>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories;</p>	<p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne (przez 16 tygodni);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 26 (Dania, Niemcy, Holandia i Stany Zjednoczone);</p> <p><b>Liczba ramion:</b> chorych randomizowano do grup ADA lub PLC</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 16 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania przez 36 tygodni;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Interwencja badana:</b> ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg). Chorzy otrzymywali 4 iniekcje w 0. tygodniu, 2 w 2. tygodniu, po 1 iniekcji co tydzień od 3 do 15. tygodnia oraz 2 iniekcje w 16. tygodniu.</p> <p>W drugiej grupie badanej chorzy stosowali w badaniu ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień (od 1. do 15 tygodnia, po początkowej dawce wynoszącej 80 mg w tygodniu 0.) Wyniki dla tej grupy nie zostały uwzględnione w raporcie.</p> <p>W czasie fazy otwartej badania wszyscy chorzy stosowali ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień, dlatego też wyniki dla tej fazy również nie zostały uwzględnione w raporcie.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> Placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać antybiotyki doustne (tetracyklina, doksycyklina lub minocyklina) bądź antybiotyki miejscowe (klindamycyna), o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie HS co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją;</li> <li>ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (co najmniej umiarkowany stopień nasilenia choroby w skali HS-PGA) występujące w co najmniej 2 obszarach anatomicznych;</li> <li>stabilna choroba co najmniej 2 miesiące przed kwalifikacją i w chwili rozpoczęcia badania (w oparciu o wywiad lekarski);</li> <li>brak odpowiedzi lub nietolerancja leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie (na podstawie oceny badacza);</li> <li>w przypadku kobiet – faza pomenopauzalna lub sterylizacja chirurgiczna bądź stosowanie skutecznych metod antykoncepcji na 90 dni przed kwalifikacją do badania, w czasie trwania badania oraz przez 150 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub partner po zabiegu wazektomii, ujemny wynik serologicznego testu ciążowego w czasie kwalifikacji do badania oraz ujemny wyn k testu ciążowego na podstawie próbki moczu w chwili włączenia do badania;</li> <li>ujemny wynik próby tuberkulinowej oraz badania radiograficznego klatki piersiowej (w przypadku wyniku dodatniego przed podaniem badanego leku konieczne było wdrożenie i ukończenie leczenia profilaktycznego);</li> <li>dobry ogólny stan zdrowia (w oparciu o wywiad lekarski, wyniki badań laboratoryjnych, badanie elektrokardiograficzne i badanie fizykalne);</li> <li>zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji podskórnych (lub obecność wykwalifikowanej osoby, która może wykonać wstrzyknięcie).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub innego leku z grupy anty-TNF w wywiadzie;</li> <li>stosowanie układowego leczenia niebiologicznego w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;</li> <li>inne czynne choroby skóry (np. zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), które mogą zaburzyć ocenę HS;</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź HiSCR;</li> <li>odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA;</li> <li>ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok;</li> <li>wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa;</li> <li>nasilenie bólu;</li> <li>jakość życia;</li> <li>produktywność w pracy;</li> <li>wynik kwestionariusza PHQ-9;</li> <li>stosowanie terapii ratunkowych;</li> <li>stężenie CRP;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

	<p>dawki w czasie trwania badania. Jeśli u chorego występował bardzo bolesny ropień, w czasie fazy zaślepionej badacz mógł dwukrotnie podjąć działania, tj. podać doogniskowo acetonid triamcynolonu, naciąć zmianę lub zastosować drenaż.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku chorych stosujących dozwolone w badaniu antybiotyki – niestosowanie ustabilizowanej dawki leków na co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją;</li> <li>• stosowanie natalizumabu w wywiadzie;</li> <li>• istotne kliniczne uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie ostatniego roku;</li> <li>• dysplazja lub nowotwór w wywiadzie (w tym chłoniak lub białaczka), inny niż niezłośliwy rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnkomórkowy lub zlokalizowany rak szyjki macicy (stadium in situ);</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania;</li> <li>• nadwrażliwość na substancje pomocnicze wymienione w ulotce dla adalimumabu w wywiadzie;</li> <li>• zakażenie wymagające podania antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych (w czasie 30 dni przed włączeniem do badania dla podania dożylnego i 14 dni dla podania doustnego);</li> <li>• niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (III lub IV stopień według NYHA), zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub inny stan w wywiadzie, w którym, w opinii badacza, udział chorego w badaniu wiąże się z ryzykiem;</li> <li>• choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie;</li> <li>• listerioza, histoplazmoza, przewlekłe lub aktywne zakażenie wątroby typu B, zakażenie wirusem HIV, zespół nabytego niedoboru odporności, przewlekłe nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica w wywiadzie;</li> <li>• ocena badacza, na podstawie której chory jest nieodpowiednim kandydatem (z jakiegokolwiek przyczyny) lub nie będzie w stanie stosować się do protokołu badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa badana (ADA 40 mg co tydz.): N= 51</li> <li>• Grupa badana: (ADA 40 mg co 2 tyg.) N= 52</li> <li>• Grupa kontrolna (PLC): N=51</li> </ul>	
--	--	--	--

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

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



Tabela 14. Podsumowanie oceny homogeniczności badań *PIONEER I*, *PIONEER II* i *Kimball 2012*

Cecha		Porównywane badania						Homo- geniczność	
		<i>PIONEER I</i> <sup>4</sup>		<i>PIONEER II</i> <sup>5</sup>		<i>Kimball 2012</i> <sup>6</sup>			
		Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ADA+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	153	154	163	163	51	51	Wysoka <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Niska <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> vs <i>Kimball 2012</i> .	
	Mężczyźni, n (%)	62 (40,5)	49 (31,8)	55 (33,7)	50 (30,7)	15 (29,4)	15 (29,4)	Tak, wysoka	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	36,2 (10,8)	37,8 (11,3)	34,9 (10,0)	36,1 (12,2)	35,1 (10,7)	37,8 (12,1)	Tak, wysoka	
	Rasa biała, n (%)	116 (75,8)	118 (76,6)	143 (87,7)	130 (79,8)	37 (72,5)	37 (72,5)	Tak, wysoka	
	Palenie tytoniu, n (%)	81 (52,9)	92 (59,7)	105 (64,4)	109 (66,9)	30 (58,8)	29 (56,9)	Średnia <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Wysoka <i>PIONEER I</i> vs <i>Kimball 2012</i> .	
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	97,1 (24,9)	99,3 (25,13)	90,2 (21,7)	95,7 (25,9)	95,4 (22,9)	96,5 (24,8)	Średnia	
	Stopień nasilenia choroby w skali Hurley, n (%)	I	n/d	n/d	n/d	n/d	8 (15,7)	7 (13,7)	Wysoka <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Niska <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> vs <i>Kimball 2012</i>
		II	80 (52,3)	81 (52,6)	86 (52,8)	89 (54,6)	28 (54,9)	29 (56,9)	Tak, wysoka
		III	73 (47,7)	73 (47,4)	77 (47,2)	74 (45,4)	15 (29,4)	15 (29,4)	Wysoka <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Niska <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> vs <i>Kimball 2012</i> .
	Leczenie układowe w wywiadzie, n (%)	71 (46,4)	63 (40,9)	82 (50,3)	76 (46,6)	50 (98,0)*	49 (96,1)*	Wysoka <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Niska <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> vs <i>Kimball 2012</i>	
Ocena jakości życia w skali DLQI, średnia (SD)	16,3 (6,6)/N=151	16,0 (7,1)/N=153	14,1 (7,7)/N=162	14,9 (7,3)/N=162	16,4 (7,5)	15,4 (7,7)	Średnia <i>PIONEER I</i> i <i>II</i> . Wysoka <i>PIONEER I</i> vs <i>Kimball 2012</i> .		

<sup>4</sup> Analizowano dane dla pierwszej fazy badania (do 12 tyg. obserwacji)

<sup>5</sup> Analizowano dane dla pierwszej fazy badania (do 12 tyg. obserwacji)

<sup>6</sup> Nie analizowano danych dla grupy stosującej ADA w dawce 40 mg co 2 tyg. oraz dla otwartej fazy badania

<b>Nasilenie bólu skóry w skali NRS, średnia (SD)</b>	5,1 (2,51) /N=151	4,8 (2,68) /N=146	4,3 (2,62)/N=159	4,8 (2,73)/N=155	52,0 (24,5)**	57,8 (28,5)**	Średnia PIONEER I i II. N/o PIONEER I i II vs Kimball 2012.
<b>Wynik zmodyfikowanej skali Sartoriusa, średnia (SD)</b>	151,0 (131,2)	147,3 (97,2)	107,5 (80,0)	122,6 (88,0)	b/d	b/d	Średnia PIONEER I i II. N/o PIONEER I i II vs Kimball 2012.
<b>Liczba ropni, średnia (SD)</b>	2,8 (3,5)	2,7 (3,7)	2,0 (2,6)	2,4 (3,3)	1,6 (b/d)	1,8 (b/d)	Średnia
<b>Liczba sączących się przetok, średnia (SD)</b>	4,6 (5,2)	3,8 (4,4)	3,0 (4,1)	3,7 (5,2)	5,6 (b/d)	3,4 (b/d)	Średnia
<b>Liczba guzków zapalnych, średnia (SD)</b>	11,5 (10,9)	11,6 (13,9)	8,6 (6,9)	9,4 (9,6)	10,4 (b/d)	9,0 (b/d)	Średnia
<b>Interwencja badana</b>	ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		ADA w dawce 40 mg podawany co tydzień (od 4. tygodnia do 15 tygodnia; w 0. tygodniu i 2. tygodniu dawka ADA wynosiła odpowiednio 160 i 80 mg).		Wysoka
<b>Leczenie wspomagające</b>	W czasie trwania badania stosowanie antybiotyków w ramach leczenia wspomagającego nie było dozwolone, za wyjątkiem wymaganego codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym. W sytuacji, kiedy ból chorego ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania.		W badaniu pozwalano na przyjmowanie do 100 mg doksycykliny lub minocykliny dwa razy na dobę. Od chorych wymagano codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym. <sup>7</sup> W sytuacji, kiedy ból chorego ulegał pogorszeniu po rozpoczęciu badania, pozwalano na wdrożenie terapii przeciwbólowej, w każdym momencie badania.		Antybiotyki doustne (tetracyklina, doksycykliny lub minocykliny) bądź antybiotyki miejscowe (klindamycyna). <sup>8</sup> Brak informacji nt. wymagania codziennego przemywania zmian środkiem antyseptycznym.		Średnia
<b>Wspólne punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź HiSCR po 12 tygodniach leczenia (koniec fazy pierwszej badania) – stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostrzenie objawów choroby.</li> <li>• Ocena nasilenia bólu w skali NRS;</li> </ul> </li> <li>• Ocena upośledzenia produktywności i aktywności na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena zadowolenia z leczenia.</li> </ul> </li> </ul>				W badaniu <i>Kimball 2012</i> jako pierwszorzędkowy punkt końcowy oceniano częstość występowania odpowiedzi klinicznej w skali HS-PGA. Odpowiedź HiSCR oceniono w ramach analizy <i>post-hoc</i> w dodatkowych publikacjach do badania <i>Kimball 2012</i> . Nasilenie bólu oceniano przy pomocy kwestionariusza ze skalą analogową (VAS). Objawy depresji oceniano na podstawie kwestionariusza PHQ-9.		Wysoka PIONEER I i II. Niska PIONEER I i II vs Kimball 2012.

<sup>7</sup> chorzy otrzymujący antybiotyki doustne bądź miejscowe w celu leczenia HS mogli kontynuować terapię o ile otrzymywali stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażali chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania

<sup>8</sup> o ile chory otrzymywał stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją i wyrażał chęć do utrzymania stałej dawki w czasie trwania badania

				Produktywność w pracy oceniano na podstawie skali TWPI.	
		Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa, wynik w skali DLQI, stężenie CRP, ocena liczby guzków zapalnych, przetok i ropni.			Wysoka
<b>Metodyka badania</b>	<b>Randomizacja</b>	Tak, zastosowano schemat randomizacji centralnej	Tak, zastosowano schemat randomizacji centralnej	Tak, zastosowano schemat randomizacji centralnej	Wysoka
	<b>Zaślepienie</b>	Tak, podwójne (przez 12 tygodni).	Tak, podwójne (przez 12 tygodni).	Tak, podwójne (przez 16 tygodni).	Wysoka
	<b>Liczba ośrodków</b>	101	101	26	Wysoka <i>PIONEER I i II</i> . Niska <i>PIONEER I i II vs Kimball 2012</i> .
	<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5	5/5	5/5	Wysoka
	<b>Okres obserwacji</b>	Pierwsza faza badania: 12 tyg.	Pierwsza faza badania: 12 tyg.	16 tyg. faza zaślepienia (dla części punktów końcowych przedstawiono także dane po 12 tyg. obserwacji)	Wysoka <i>PIONEER I i II</i> . Średnia <i>PIONEER I i II vs Kimball 2012</i> .

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Kimball 2012* oraz *PIONEER I* i *PIONEER II* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

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

**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Kimball 2012* oraz *PIONEER I* i *PIONEER II* wg zaleceń Cochrane**

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

powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji		badaną oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji; Etap II: Badanie podwójnie zaślepienie. Leczenie przydzielano za pomocą systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej w celu zachowania zaślepienia.		badaną oraz placebo podawano w identycznych strzykawkach a wszyscy chorzy otrzymywali taką samą liczbę iniekcji w każdej sesji. Etap II: Badanie podwójnie zaślepienie. Leczenie przydzielano za pomocą systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej w celu zachowania zaślepienia.	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, sponsor oraz personel przeprowadzający badanie.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Etap I i II: Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>						
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

**OGRANICZENIA WEDŁUG WNIOSKODAWCY**

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

- część wyników badania Kimball 2012 i badań PIONEER I i PIONEER II nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane pochodzące z dokumentu EMA 2015;
- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. Zgodnie z treścią ChPL Humira® skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u chorych w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych chorych z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tych samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży. Należy także podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dane z dokumentu EMA 2016, dotyczącego oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla leku Humira® stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia;
- część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- dla części wyników nie było możliwe samodzielnie obliczenie przedziałów ufności i istotność statystyczną dla różnic między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc;
- dla części wyników przedstawiono analizy w podgrupach chorych. Część podgrup była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności;
- w badaniu Kimball 2012 uczestniczył również niewielki odsetek chorych, u których występował I stopień nasilenia choroby w skali Hurley (HS o łagodnym stopniu nasilenia);
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej (dla ADA odnaleziono jedynie badanie obserwacyjne, jednoramienne);
- w publikacji Zouboulis 2019 przedstawiono dane jedynie dla badanej interwencji tj. dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu PIONEER I lub PIONEER II (do 36 tyg.) a następnie w fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu PIONEER OLE (brak jest danych długookresowych dla komparatora). W badaniu PIONEER OLE nie zastosowano zaślepienia chorych i badaczy (badanie jednoramienne, otwarte);
- z II fazy badań PIONEER I i PIONEER II, w raporcie uwzględniono jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg co tydz.) + BSC przez kolejne 24 tygodnie oraz chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC w badaniu PIONEER II. Dane dla chorych kontynuujących stosowanie PLC+BSC przedstawiono w niniejszym raporcie jedynie w charakterze poglądowym – odstąpiono od wykonywania obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupą kontynuującą stosowanie PLC+BSC a grupą kontynuującą otrzymywanie ADA+BSC z uwagi na powtórzną randomizację chorych do grup w II okresie badania PIONEER II oraz zbyt dużą różnicę w liczebności grup (151 vs 51 chorych);
- zgodnie z treścią projektu Programu lekowego leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2), adalimumab może być stosowany u chorych u których stwierdzono obecność czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych definiowane jako występowanie co najmniej 3 ropni i/lub guzów zapalnych i występowanie zmian chorobowych w co najmniej 2 lokalizacjach (co najmniej 1 lokalizacja w II lub

III stopniu Hurley) lub nasilenie choroby w skali IHS-4<sup>9</sup>  $\geq 4$ , z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie układowe (w tym nieskuteczna ciągła antybiotykoterapia przez co najmniej 90 dni lub ciągła terapia retinoidami przez co najmniej 6 miesięcy). W badaniu Kimball 2012 uczestniczyli chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (co najmniej umiarkowany stopień nasilenia choroby w skali HS-PGA), występujące w co najmniej 2 obszarach anatomicznych, wykazujący brak odpowiedzi lub nietolerancję leczenia z zastosowaniem antybiotyków podawanych doustnie. W badaniu nie podano szczegółowych informacji czy terapia antybiotykami u chorych uczestniczących w badaniu trwała co najmniej 90 dni, a u niewielkiego odsetka chorych występowała choroba o I stopniu nasilenia w skali Hurley (choroba o łagodnym stopniu nasilenia). Należy jednak podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dla badania Kimball 2012 także wyniki z publikacji Kimball 2016a, w której przedstawiono analizę post-hoc dla subpopulacji chorych z badania Kimball 2012, u których AN  $\geq 3$  i liczba sączących się przetok  $\leq 20$  oraz wyniki z dokumentu EMA 2015 dla populacji mITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła  $\geq 3$ , liczba sączących się przetok wynosiła  $\leq 20$  a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III).

#### **OGRANICZENIA ZIDENTYFIKOWANE PRZEZ AOTMIT**

- Zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, do leczenia adalimumabem kwalifikują się pacjenci od 12 r.ż., jednakże wnioskodawca nie przedstawił badań potwierdzających skuteczność stosowania wnioskowanej technologii w tej populacji. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. (średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła 35-38 lat). Należy jednak zaznaczyć, że zasadność rozszerzenia wskazania dla leku Humira stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia, została zaakceptowana przez EMA. Informacje dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w populacji młodzieży od 12 r.ż. przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.*
- Stopień zaawansowania choroby w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy określano w skali Hurley, natomiast w kryteriach włączenia i monitorowania programu lekowego uwzględniono również ocenę stopnia nasilenia choroby w skali IHS-4 (wynik  $\geq 4$  oznaczający umiarkowany lub ciężki stopień nasilenia).
- Do badania włączano tylko pacjentów nieleczonych wcześniej adalimumabem (lub innym lekiem z grupy anty-TNF), natomiast w uzgodnionym programie lekowym istnieje możliwość ponownej kwalifikacji pacjentów do leczenia.
- W dokumencie NICE 2016 zwrócono uwagę, że wyniki dotyczące skuteczności leczenia adalimumabem były korzystniejsze w badaniu PIONEER II niż w PIONEER I. Komitet NICE jako potencjalne przyczyny tego faktu wskazał, iż pacjenci kwalifikowani do badania PIONEER II mieli mniej zaawansowane objawy chorobowe niż pacjenci włączani do badania PIONEER I, a także dozwolone było stosowanie antybiotykoterapii w trakcie badania (w badaniu PIONEER I stosowanie antybiotyków w trakcie obserwacji nie było dozwolone).
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ADA w dawce 40 mg co tydz. w leczeniu podtrzymującym, jednakże brak jest danych dotyczących stosowania adalimumabu w schemacie 80 mg co 2 tydz.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub

<sup>9</sup> ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* – międzynarodowy system oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych

ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi na leczenie) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

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

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

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

Wartości odchyłeń standardowych (**SD**) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

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

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W AWA przedstawiono wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II*, którym była ocena występowania odpowiedzi na leczenie HiSCR, a także wyniki związane z jakością życia leczonych pacjentów. Wyniki badania *Kimball 2012* odnoszące się do odpowiedzi HiSCR przedstawiono na podstawie analizy *post-hoc* z dodatkowych publikacjach do badania.

W materiałach wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki dla dodatkowych punktów końcowych: odpowiedź kliniczna oceniana w skali HS-PGA, ocena guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok; zaostrzenie objawów choroby, wynik w skali Hurley, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa, nasilenie bólu, produktywność w pracy, wynik według kwestionariusza PHQ-9, wynik w skali HAD, zadowolenie z leczenia, stosowanie terapii ratunkowych, stężenie CRP.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Odpowiedź HiSCR

Odpowiedź HiSCR w badaniach klinicznych definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych.

##### ➤ Częstość występowania odpowiedzi HiSCR w 12 - 16 tygodniu

W przypadku metaanalizy wyników w ogólnej populacji chorych w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* wykazano, iż odpowiedź HiSCR w czasie 12 tygodni leczenia występowała częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC. Różnice między grupami były istotne statystycznie



na korzyść grupy badanej. Podobne wyniki wykazano także w przypadku analizy w podgrupach chorych – dla większości analizowanych podgrup odpowiedź HiSCR odnotowano istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w przypadku chorych otrzymujących interwencję kontrolną.

W badaniu *Kimball 2012* częstość występowania odpowiedzi HiSCR oceniano w ramach analizy *post-hoc*. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2015*, w przypadku ogólnej populacji mITT (populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy, tj. pacjenci, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła  $\geq 3$ , liczba sączących się przetok wynosiła  $\leq 20$  a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III), odpowiedź HiSCR w 12 tygodniu odnotowano częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Znamienną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej ADA wykazano także w przypadku analizy dla większość rozpatrywanych podgrup. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z populacji mITT, u których występował III stopień nasilenia w skali Hurley i chorych z AN  $\geq 3$ , liczba sączących się przetok  $\leq 20$ , u których występował I i III stopień nasilenia w skali Hurley, dla których nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	OBS <sup>10</sup>	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Odpowiedź HiSCR</b>											
<b>Metaanaliza badań PIONEER I i PIONEER II</b>	<b>12 tyg.</b>	Ogółem	160 (50,6)	316	85 (26,8)	317	2,79 (1,54; 5,04)	0,24 (0,08; 0,39)	5 (3; 13)	TAK	
<b>Metaanaliza badań PIONEER I i PIONEER II</b>	<b>12 tyg.</b>	II stopień nasilenia w skali Hurley	90 (53,6)	168	57 (33,3)	171	2,34 (1,50; 3,64)	0,20 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK	
<b>Metaanaliza badań PIONEER I i PIONEER II</b>	<b>12 tyg.</b>	III stopień nasilenia w skali Hurley	70 (47,3)	148	28 (19,2)	146	3,70 (1,46; 9,40)	0,28 (0,07; 0,48)	4 (3; 15)	TAK	
<b>PIONEER II (Kimball 2016b)</b>	<b>12 tyg.</b>	Stosowanie antybiotyków na początku badania	20 (64,5)	31	7 (21,9)	32	6,49 (2,13; 19,81)	0,43 (0,21; 0,65)	3 (2; 5)	TAK	
		Antybiotyki niestosowane na początku badania	76 (57,6)	132	38 (29,0)	131	3,32 (1,99; 5,54)	0,29 (0,17; 0,40)	4 (3; 6)	TAK	
<b>Kimball 2012 (EMA 2015)</b>	<b>12 tyg.</b>	Populacja mITT**	Ogółem	22 (61,1)	36	6 (16,2)	37	8,12 (2,70; 24,43)	0,45 (0,25; 0,65)	3 (2; 4)	TAK
			II stopień nasilenia w skali Hurley	17 (68,0)	25	4 (16,7)	24	10,63 (2,72; 41,53)	0,51 (0,28; 0,75)	2 (2; 4)	TAK
			III stopień nasilenia w skali Hurley	5 (45,5)	11	2 (15,4)	13	4,58 (0,67; 31,20)	0,30 (-0,05; 0,65)	n/d	NIE
<b>Kimball 2012 (Kimball 2016a)</b>	<b>12 tyg.</b>	AN $\geq 3$ , liczba sączących się przetok $\leq 20$	Ogółem	26 (59,1)	44	7 (16,3)	43	7,43 (2,71; 20,36)	0,43 (0,25; 0,61)	3 (2; 4)	TAK
				24 (54,5)	44	11 (25,6)	43	3,49 (1,41; 8,64)	0,29 (0,09; 0,49)	4 (3; 12)	TAK
	<b>16 tyg.</b>		I stopień nasilenia w skali Hurley	4 (50,0)	8	3 (50,0)	6	1,00 (0,12; 8,31)	0,0000 (-0,53; 0,53)	n/d	NIE
			II stopień nasilenia w skali Hurley	18 (72,0)	25	7 (29,2)	24	6,24 (1,81; 21,57)	0,43 (0,18; 0,68)	3 (2; 6)	TAK
			III stopień nasilenia w skali Hurley	2 (18,2)	11	1 (7,7)	13	2,67 (0,21; 34,20)	0,10 (-0,17; 0,37)	n/d	NIE

\*\*analiza *post-hoc* dla populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT) tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła  $\geq 3$ , liczba sączących się przetok wynosiła  $\leq 20$  a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III – populacja zbliżona do populacji analizowanej w badaniach III fazy

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

<sup>10</sup> okres obserwacji

➤ **Częstość występowania odpowiedzi HiSCR do 36 tygodnia**

Odpowiedź HiSCR w 24 tygodniu w badaniu *PIONEER I* utrzymywała się u 43,8% pacjentów stosujących ADA, natomiast w badaniu *PIONEER II* odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 43,1% w grupie ADA oraz 15,9% pacjentów w grupie placebo.

Według danych przedstawionych ramach analizy *post-hoc* w publikacji *EMA 2015*, po 36 tygodniach terapii ADA + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 43,4% w populacji ogólnej badania oraz u 78% chorych, którzy po 12 tygodniach terapii w badaniu *PIONEER I* i *PIONEER II* uzyskali odpowiedź częściową (tj. redukcję AN  $\geq 25\%$ ).

**Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR**

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

\*analiza *post-hoc*

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

➤ **Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR**

W badaniu *Kimball 2012* czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR w podgrupie chorych u których u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła  $\geq 3$  i liczba sączących się przetok  $\leq 20$ , był krótszy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 29 i 113 dni, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W przypadku analizy w podgrupie chorych u których AN wynosiła  $\geq 3$  i liczba sączących się przetok  $\leq 20$ , w zależności od stopnia nasilenia choroby w skali Hurley, również wykazano, iż czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR był krótszy w grupie stosującej ADA niż w grupie kontrolnej, ale różnica między grupami była istotna statystycznie jedynie w przypadku chorych z I/II stopniem nasilenia choroby w skali Hurley.

Tabela 18. Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR

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

\*na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji

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

#### ➤ Czas trwania odpowiedzi HiSCR

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

Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi HiSCR

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Czas trwania odpowiedzi HiSCR [dni]</b>							
<b>PIONEER I i PIONEER II (Giamarellos-Bourboulis 2017)</b>	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź HiSCR	34,2 (b/d)	160	16,8 (b/d)	85	17,4 (b/d)	TAK p<0,001

\*na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji

#### Jakość życia

##### ➤ Zmiana wyniku w skali DLQI<sup>11</sup>

W badaniu *PIONEER I* oraz badaniu *PIONEER II* wykazano, iż średnia poprawa wyniku w skali DLQI po 12 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno w przypadku oceny prowadzonej indywidualnie dla każdego z badań jak i w przypadku analizy zintegrowanej wyników obu badań.

W badaniu *Kimball 2012* średnia poprawa wyniku w skali DLQI po 16 tygodniach terapii w porównaniu z wynikiem początkowym także była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Tabela 20. Zmiana wyniku w skali DLQI w porównaniu z wynikiem początkowym

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

<sup>11</sup> Skala DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) to zwalidowany kwestionariusz oceny, używany do określania jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi. Upośledzenie jakości życia ocenia się w zakresie od 0 (brak upośledzenia) do 30 punktów. Obniżenie wyniku w skali DLQI oznacza poprawę.

<b>PIONEER II (Kimball 2016b)*</b>	<b>12 tyg.</b>	-5,1 (b/d)	162	-2,3 (b/d)	159	-2,8 (-4,1; -1,5)***	TAK p<0,001***
<b>PIONEER I i PIONEER II (EMA 2015)*</b>	<b>12 tyg.</b>	-5,2 (6,89)^	312	-2,6 (6,87)^	310	-2,60 (-3,68; -1,52)	TAK
<b>Kimball 2012^</b>	<b>16 tyg.</b>	-6,3 (6,43)^	51	-2,3 (6,43)^	51	-4,00 (-6,50; -1,50)^^	TAK
		-6,0 (6,43)*^	51	-1,9 (6,43)*^	51	-4,10** (-6,60; -1,60)^^	TAK

\*wyniki analizowane metodą LOCF

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

\*\*\*na podstawie danych wskazanych w publikacji

^SD obliczono na podstawie wartości SE podanej w publikacji

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

### ➤ **Ogólny stan zdrowia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS<sup>12</sup>**

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

**Tabela 21. Zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym**

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

\*wyniki analizowane metodą LOCF

\*\*na podstawie danych wskazanych w publikacji

### **Długookresowa ocena skuteczności adalimumabu na podstawie publikacji Zouboulis 2019**

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

Wyniki z publikacji *Zouboulis 2019* przedstawiono jedynie dla najdłuższego (dla danego punktu końcowego) dostępnego okresu obserwacji (168 tygodni) oraz dodatkowo dla okresu wynoszącego 48 tygodni.

### ➤ **Częstość występowania odpowiedzi HiSCR**

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, po 24 tygodniach terapii ADA + BSC w badaniach *PIONEER I* i *PIONEER II*, odpowiedź HiSCR utrzymała się odpowiednio u 43,8% i 43,1% chorych. Po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 58,0% chorych ogółem oraz u 68,3% chorych z podgrupy PRR. Dane dla 168 tygodni obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u znacznego odsetka chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC – w populacji ogólnej odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych, zaś w podgrupie PRR u 57,1% chorych.

<sup>12</sup> **EQ-5D (ang. EuroQoL-5 Dimension Questionnaire)** – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia) służy do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (tj. mobilności, samoopieki, codziennych czynności, bólu lub dyskomfortu oraz lęku lub depresji). Wszystkim tym stanom przypisywana jest jedna z 3 możliwych ocen (brak problemów, umiarkowane problemy, bardzo duże problemy). Elementem kwestionariusza jest także skala analogowa VAS, której wartości mieszczą się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia). Jak największa ilość ocen „brak problemów” w skali EQ-5D oznacza poprawę stanu zdrowia. Wysoki wynik podskali VAS oznacza poprawę stanu zdrowia.

**Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR**

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

PRR (ang. responders plus partial responders) – chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie

➤ **Poprawa wyniku w skali DLQI**

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, u chorych kontynuujących stosowanie ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC po 48 i 72 tygodniach obserwacji, średnia poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 6,8 i 6,5 pkt.

**Tabela 23. Poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych**

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

\*wyniki analizowane metodą LOCF

PRR (ang. responders plus partial responders) – chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

➤ **Zgon**

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

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

➤ **Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia do 12 lub 16 tygodnia**

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

Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenie niepożądane</b>										
<i>PIONEER I (Kimball 2016b)</i>	12 tyg.	Ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem	Ogółem	2 (1,3)	153	2 (1,3)	152	0,99 (0,14; 7,14)	-0,001 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>PIONEER II (Kimball 2016b)</i>				3 (1,8)	163	6 (3,7)	163	0,49 (0,12; 2,00)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
<i>PIONEER I i PIONEER II (Giamarellos-Bourboulis 2017)</i>				6 (1,9)	316	11 (3,5)	315	0,53 (0,20; 1,46)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>PIONEER I i PIONEER II</i>				5 (1,6)	316	8 (2,5)	315	0,62 (0,20; 1,91)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>Kimball 2012</i>	16 tyg.		Kobiety	4 (7,8)	51	2 (3,9)	51	2,09 (0,36; 11,93)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE
<i>Kimball 2012 (Gottlieb 2016)^</i>				2 (5,6)	36	1 (2,8)	36	2,06 (0,18; 23,77)	0,03 (-0,06; 0,12)	NIE

➤ **Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia do 36 tygodnia**

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

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

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

Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

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

### ➤ Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia do 12 tygodnia

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

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

**Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia**

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

\*zapalenie płuc

<sup>^</sup>zapalenie węzłów chłonnych i ostry zawał mięśnia sercowego

### ➤ Zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie leczenia do 36 tygodnia

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

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

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



**Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia**

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

\*zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

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

**Długookresowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie publikacji Zouboulis 2019**➤ **Zgon**

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

➤ **Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)**

W czasie 168 tygodni obserwacji, u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 12 (13,6%) chorych (w tym ciężkie zakażenia wystąpiły u 3 chorych). Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano zaś u 76 (86,4%) chorych, przy czym najczęściej występowały u chorych zakażenia (71,6% chorych), zaostrzenie HS (23,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy (po 19,3% chorych), zapalenie nosogardzieli (18,2% chorych). Pozostałe raportowane w publikacji *Zouboulis 2019* zdarzenia odnotowano z częstością nie większą niż 15% chorych.

**Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punk końcowy	Podgrupa	ADA (40 mg/tydz.) + BSC	
				n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	12 (13,6)	88
			PRR	9 (14,3)	63
		Ciężkie zakażenia	Ogółem	3 (3,4)*^	88
			PRR	2 (3,2)**	63
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Zouboulis 2019</i>	168 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	76 (86,4)	88
			PRR	55 (87,3)	63

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

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

^1 przypadek zapalenia płuc był prawdopodobnie związany z leczeniem

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

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

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira**

źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>

#### **(Wybrane) specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### *Zakażenia*

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

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

z leczeniem produktem Humira (patrz Inne zakażenia oportunistyczne).

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

#### *Reaktywacja zapalenia wątroby typu B*

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (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. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

#### *Zaburzenia neurologiczne*

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu 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.

U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

#### *Reakcje alergiczne*

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira.

#### *Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

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

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka Tkomórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ

chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira.

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla.

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

#### *Reakcje hematologiczne*

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt 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 Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

#### *Szczepienia*

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

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

#### *Zastoinowa niewydolność serca*

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca

(klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

#### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira.

#### *Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF*

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

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

#### *Operacje chirurgiczne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

#### *Niedrożność jelita cienkiego*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Produkt Humira badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

#### *Dzieci i młodzież*

Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )<sup>13</sup>. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 29. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych adalimumabem**

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, alergię (w tym alergię sezonową)
Zaburzenia metabolizmu i	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów

<sup>13</sup> Nie przedstawiano działań niepożądanych występujących: niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

odżywiania	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Astma, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### *Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*

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

#### *Zakażenia*

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

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

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

#### *Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1000 pacjento-lat u 5 291 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1000 pacjento-lat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

### **4.3. Komentarz Agencji**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania randomizowane oceniające skuteczność adalimumabu: PIONEER I i PIONEER II, Kimball 2012

Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (ADA) względem BSC stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, oceniono na podstawie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy PIONEER I i PIONEER II – ocena do 12 tyg. okresu obserwacji (I okres trwania badania PIONEER I i PIONEER II) oraz randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania II fazy Kimball 2012 – ocena do 16 tyg. okresu obserwacji.

#### Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PIONEER I i PIONEER II była ocena występowania odpowiedzi na leczenie HiSCR (definiowana jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych). Wyniki badania Kimball 2012 odnoszące się do odpowiedzi HiSCR przedstawiono na podstawie analizy *post-hoc* z dodatkowych publikacjach do badania.

W przypadku metaanalizy wyników w ogólnej populacji chorych w badaniu PIONEER I i PIONEER II wykazano, iż odpowiedź HiSCR w czasie 12 tygodni leczenia występowała częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Również w badaniu Kimball 2012, częstość występowania odpowiedzi HiSCR u pacjentów w populacji ogólnej, odnotowano częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.



W ramach długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA w raporcie uwzględniono dane z II okresu badań *PIONEER I* i *PIONEER II* dla grup kontynuujących w analizowanych badaniach stosowanie terapii ADA przez kolejne 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni).

Odpowiedź HiSCR po 24 tygodniach terapii utrzymywała się u 43,8% pacjentów stosujących ADA w badaniu *PIONEER I*, natomiast w badaniu *PIONEER II* odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 43,1% w grupie ADA oraz 15,9% pacjentów w grupie placebo. Po 36 tygodniach terapii ADA + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 43,4% w populacji ogólnej badań *PIONEER I* i *PIONEER II*.

#### Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

Zarówno w czasie 12 tygodni terapii w badaniu *PIONEER I* i badaniu *PIONEER II* jak i w czasie 16 tygodni leczenia w badaniu *Kimball 2012*, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie stosującej ADA+BSC oraz w grupie otrzymującej PLC+BSC (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami). W przypadku badania *Kimball 2012* również nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Podczas długookresowej obserwacji (trwającej 168 tygodni), u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 12 (13,6%) chorych (w tym ciężkie zakażenia wystąpiły u 3 chorych). Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano zaś u 76 (86,4%)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. Należy jednak zaznaczyć, że zasadność rozszerzenia wskazania dla leku Humira stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia, została zaakceptowana przez EMA.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis Suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

Humira (adalimumab, ADA + BSC) vs komparator w postaci najlepszej terapii wspomagającej (PLC + BSC).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą NFZ).

##### Horyzont czasowy

Jako horyzont czasowy analizy ekonomicznej przyjęto okres 20 lat.

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

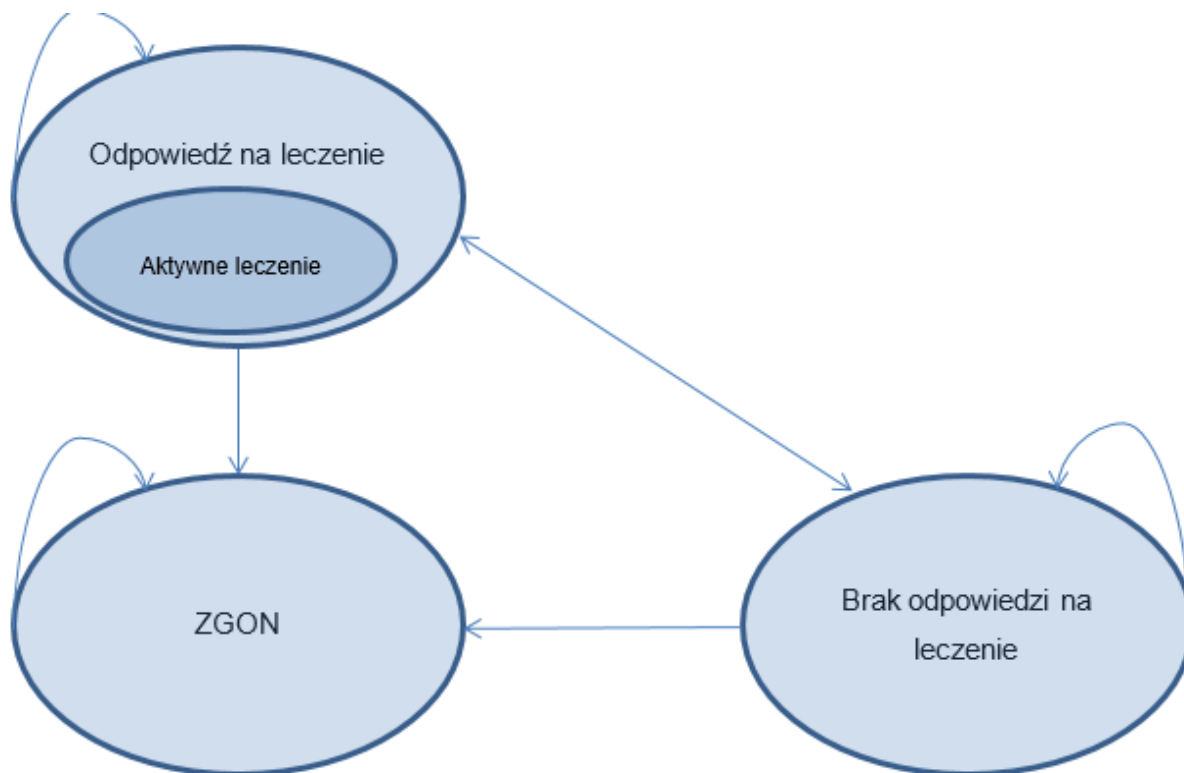
W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa przystosowany do polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- koszty leku,
- koszty podania leku,
- koszty kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego,
- koszty monitorowania.

Ponadto, w obliczeniach

W modelu uwzględniono 3 stany:

- Odpowiedź na leczenie;
  - Aktywne leczenie terapią ADA+BSC;
- Brak odpowiedzi na leczenie;
- Zgon.



**Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego [źródło: AE wnioskodawcy]**

W stanie „Odpowiedź na leczenie” w ramieniu ADA+BSC uwzględniono podstan „Aktywne leczenie”, tzn. w tym stanie chory otrzymuje leczenie w postaci leku Humira. Wyjątkiem są pierwsze 12 tygodni leczenia. W analizie przyjęto, że zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego, chorzy przez pierwsze 12 tygodni w ramieniu ADA+BSC otrzymują aktywne leczenie terapią niezależnie od wystąpienia odpowiedzi na leczenie bądź jej braku. Po tym okresie następuje ocena stanu chorego. Chory, który nie odpowiedział na leczenie w 12. tygodniu nie kontynuuje aktywnej terapii. Koszt leczenia jest naliczany jedynie chorym kontynuującym terapię ADA+BSC aż do momentu zakończenia terapii, tj. do momentu przestania odpowiadania na terapię bądź zakończenia leczenia w 52 tygodniu. Chorzy, którzy nie kontynuują aktywnej terapii, nadal mogą znaleźć się w stanie odpowiedź na leczenie jednakże nie otrzymają już aktywnej terapii ADA+BSC. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli w 12-tygodniu leczenia otrzymują leczenie najlepszą terapią wspomagającą bez względu na wystąpienie lub brak odpowiedzi.

Wnioskodawca stwierdził, na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W związku z tym uznał, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

Założono, że zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 2-tygodniowych w horyzoncie 20-letnim. Zdarzenia związane ze zmianą stanu mogły nastąpić w dowolnym momencie cyklu. Zastosowano w modelu korektę połowy cyklu.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY).

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 30. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modelu</b>					
Horyzont czasowy AE (w latach)	20	1		Testowanie horyzontu w okresie aktywnej terapii. Chorzy mogą być leczeni ADA+BSC maksymalnie przez okres 52 tygodni.	Rozdział 4 AE wnioskodawcy
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (w latach)	36,23	min	34,90	Wariant minimalny i maksymalny średniego wieku chorego w momencie rozpoczęcia leczenia przyjęto na podstawie danych z badania <i>PIONEER I</i> oraz <i>PIONEER II</i> .	<i>PIONEER I</i> , <i>PIONEER II</i>
		max	37,80		
Liczba tygodni, po których następuje pierwsza ocena stanu zdrowia chorych	12	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
Liczba tygodni, po których następuje ponowna ocena stanu zdrowia chorych	26,09	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
Zawartość substancji czynnej w opakowaniu (mg)	80	n/d		n/d	Wykaz leków refundowanych
Dawkowanie leku w 0. cyklu leczenia (mg)	160	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
Dawkowanie leku od 1. cyklu leczenia (mg)	80	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
<b>Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)</b>					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Parametry kosztowe</b>					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Pozostałe parametry analizy ekonomicznej</b>					
Koszt podania leku w 0. cyklu leczenia (PLN)	486,72	min	108,16	Zawarte we <i>wnioskowanym Programie lekowym</i> zapisy dotyczące dawkowania w 0. cyklu leczenia wskazują na możliwość przyjęcia dawki dla tego cyklu w ciągu 1. dnia lub 2. dni. Przedstawione wartości dla wariantu minimalnego, maksymalnego oraz alternatywnego są kombinacjami liczby dni, w których podawany jest lek oraz kosztu świadczenia w ramach jakiego postawiono rozliczyć jego podanie: <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</i> związane z <i>wykonaniem programu</i> lub <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym</i> związana z <i>wykonaniem programu</i> .	Zarządzenie Prezesa NFZ programu lekowe
		max	973,44		
		alter	216,32		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania leku w 1. cyklu leczenia (PLN)	486,72	min	108,16	<i>Wnioskowany Program lekowy w 1. cyklu leczenia wskazuje na przyjęcie dawki odpowiedniej dla tego cyklu w ciągu jednego dnia. Koszt ten w wariantcie minimalnym został rozliczony w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.</i>	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Koszt podania leku od 2. cyklu leczenia (PLN)	108,16		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Jednorazowy koszt kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego (PLN)	338,00		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Roczny koszt monitorowania lekiem Humira (PLN)	778,75		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Koszt jednorazowego monitorowania terapii PLC+BSC (PLN)	65,00		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>

#### Efektywność interwencji

W ramach analizy podstawowej przyjęto dane z badania *PIONEER II*.





## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej


Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w wariantach 

Tabela 31. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 32. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzących wyższości schematu ADA + BSC nad PLC + BSC w danym wskazaniu.



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 33. Parametry i wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA+BSC vs PLC+BSC

Parametr	Wartość	Wpływ	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]




Rysunek 5. Wyniki analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przeprowadza analizę w horyzoncie 20-letnim, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, ale wyniki analizy wrażliwości wykazują, 
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przegląd analiz ekonomicznych oraz przegląd badań użyteczności zawarty w AE wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego (§ 5. ust.1 pkt 3 oraz § 5. ust. 8 Rozporządzenia). Nie przeprowadzono wyszukiwania badań w 3 bazach danych.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W modelu nie uwzględniono wartości użyteczności dla stanów zdrowia oszacowanych na podstawie badania klinicznego PIONEER I. Wnioskodawca w analizie powołuje się na dane wykorzystane w publikacji NICE 2016, jednakże Komitet NICE w przeprowadzonej ocenie również zwrócił uwagę na pominięcie danych dotyczących jakości życia z badania PIONEER I, szczególnie z uwagi na niższą korzyść związaną z poprawą jakości życia u pacjentów stosujących adalimumab w tym badaniu w porównaniu z badaniem PIONEER II.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

„Przyjęcie średniego wieku chorych w momencie rozpoczęcia leczenia na podstawie badania PIONEER I oraz PIONEER II związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W ramach 3 uwzględnionych kategorii kosztowych (koszty podania leku; koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym Programie lekowym; koszty monitorowania) występuje niepewność związana z oszacowaniem dokładnej wartości tych kategorii. W przypadku kosztu podania leku w ramieniu ADA+BSC przyjęto założenie, że w zależności od cyklu leczenia koszty te będą zawierać się w ramach świadczeń: 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu oraz 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. W związku z brakiem pewności odnośnie kosztów podania leku parametry związane z tą kategorią kosztową uwzględniono w analizie wrażliwości. W przypadku kosztu kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym Programie lekowym w ramieniu ADA+BSC założono, że ze względu na duże podobieństwo sposobu kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego oraz do Programu Lekowego B.47. – Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej (ICD-10 L 40.0) koszt kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego będzie równy kosztowi kwalifikacji do Programu Lekowego B.47. Podobnie ze względu na duże podobieństwo sposobu monitorowania leczenia w ramach wnioskowanego Programu Lekowego oraz w Programie Lekowym B.33. (zakres badań we

wnioskowanym Programie Lekowym zawiera się w zakresie badań Programu Lekowego B.33.) przyjęto konserwatywne założenie, że koszt monitorowania we wnioskowanym Programie Lekowym będzie równy kosztowi monitorowania w Programie Lekowym B.33.

Kolejne ograniczenie związane jest ze sposobem szacowania kosztu monitorowania terapii PLC+BSC. Założono, że będzie ono przebiegać:

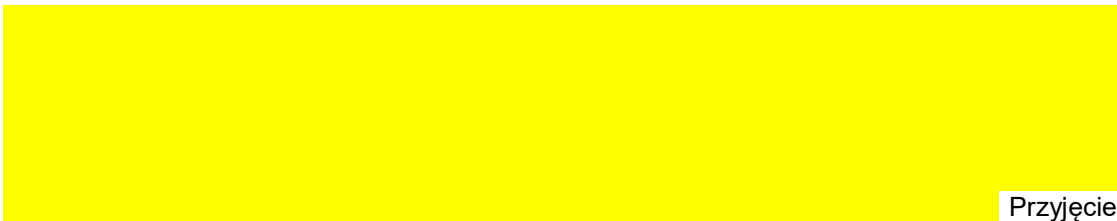
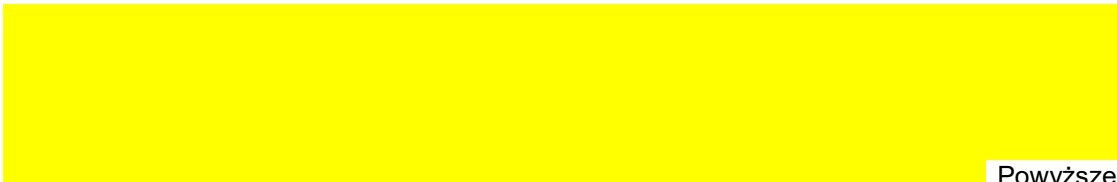
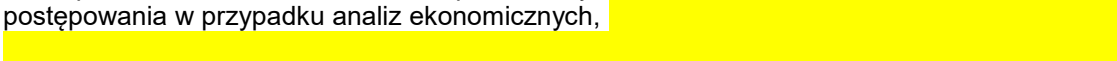
- z tą samą częstotliwością jak w przypadku terapii adalimumabem, tj. po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a następnie (w przypadku kontynuowania leczenia) co pół roku;
- w ramach świadczenia Ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- w ramach świadczenia 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wymaga wykazania co najmniej 3 badań z listy świadczeń specjalistycznych W1. Lista W1 obejmuje wszystkie badania wymienione w ramach monitorowania terapii adalimumabem zgodnej z wnioskowanym Programem Lekowym. W związku z tym przyjęto, że w ramach monitorowania terapii PLC+BSC zostaną przeprowadzone co najmniej 3 spośród tych badań, przy czym zakres monitorowania terapii PLC+BSC nie będzie wykraczał poza zakres monitorowania terapii adalimumabem. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna świadczenie 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ma przypisaną wartość 65,00 PLN.

Z uwagi na fakt, że wszystkie koszty różniące rozpatrywane scenariusze są ponoszone przez płatnika publicznego (świadczeniobiorca nie ponosi kosztów terapii) uznano, że wyniki analizy kosztów uzyskane dla perspektywy wspólnej są tożsame z analogicznymi wynikami analizy kosztów oszacowanymi dla perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W związku z tym w opisach nie rozróżniono osobnych wyników dla tych 2 perspektyw.

W związku z tym, iż preferowaną przez NICE skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. Ostatecznie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania PIONEER II ponieważ było to jedyne badanie, w którym jakość życia uzyskiwaną w wyniku leczenia adalimumabem i PLC oszacowano w skali EQ-5D oraz na podstawie NICE 2016. Należy zauważyć, że w wyniku przyjętego sposobu estymacji te oszacowania stanowią pewne ograniczenie analizy, wiążą się z niepewnością co do ich zgodności z rzeczywistością, w związku z czym dla obliczonych wartości jakości życia dla poszczególnych stanów przeprowadzono analizę wrażliwości.”

**Główne ograniczenia analizy wg Agencji są następujące:**

-  Przyjęcie wyników z jednego badania wpływa na wiarygodność analizy.
-  Powyższe założenia dotyczące użyteczności generują niepewność w modelu, ale za prawidłowe należy uznać uwzględnienie szacunków pochodzących bezpośrednio z danych EQ-5D na podstawie wykonanych prób w badaniu.
- Wnioskodawca przeprowadza analizę w horyzoncie 20-letnim, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, 

•

•

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza nie wymaga przeprowadzenia obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis Suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

### Wyniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- Wnioskodawca przeprowadza analizę w horyzoncie 20-letnim, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, [REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest 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.

##### Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią chorzy od 12 r.ż. na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, *hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (począwszy od stycznia 2020 roku).

##### Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Humira nie jest refundowanym w leczeniu HS.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Humira będzie finansowany ze środków publicznych pacjentów (od 12 r.ż.) z HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

##### Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: kosztu leku, kosztu podania leku, kosztu kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oraz kosztu monitorowania.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie wnioskowany preparat Humira refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w grupie 1050.1 *blokery TNF – adalimumab*. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dotyczy chorych z czynnym ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa – HS*) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w grupie chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie układowe.

Wnioskodawca wylicza populację docelową na podstawie danych epidemiologicznych – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 35. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych [źródło: model wnioskodawcy]**

Parametr	Odsetek			Populacja		
	Min.	Prawdop.	Maks.	Min.	Prawdop.	Maks.
Liczba osób ≥12 r.ż. w Polsce [GUS 2018]						
Rozprzestrzenienie HS w populacji ≥12 r.ż. [Matusiak 2017]		0,001%				
HS o nasileniu umiarkowanym w populacji ≥12 r.ż. [Calao 2018]	28%	41%*	54%			
HS o nasileniu ciężkim w populacji ≥12 r.ż. [Calao 2018]	2%	15,5%*	29%			
Chorzy o nasileniu umiarkowanym, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie układowe [Matusiak 2014]		25%				
Chorzy o nasileniu ciężkim, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie układowe [Matusiak 2014]		86%				
Chorzy o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie układowe – pacjenci rozpoczynający leczenie (nowi)						

\* średnia z wariantu minimalnego i maksymalnego

**Tabela 36. Wielkość populacji chorych na HS**



Podsumowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>14</sup> Opinia nr 16/2018 z dnia 11 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. BIP 70/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5489-70-2018-zlc>



Tabela 37. Wielkość populacji docelowej leczonej w ramach wnioskowanego programu lekowego



### Udziały

### Perspektywa

W związku z tym, iż wszystkie koszty różniące rozpatrywane scenariusze są ponoszone przez płatnika publicznego, wnioskodawca zrezygnował z przedstawiania osobno wyników analizy z perspektywy wspólnej, która jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

### Koszty

Uwzględnione przez wnioskodawcę koszty są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wartości parametrów kosztowych wykorzystane w analizie

Rodzaj kosztu			Oszacowany koszt		Źródło
Lek Humira (PLN)	cena hurtowa brutto	za opak.			Założenie wnioskodawcy.
		za mg			
	urzędowa cena zbytu				
	cena zbytu netto				
Koszt terapii adalimumabem				Dawkowanie zgodnie z ChPL Humira W analizie podstawowej przyjęto schemat dawkowania dla dorosłych chorych. W analizie wrażliwości testowano wariant alternatywny uwzględniający również wielkość dawkowania dla młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała co najmniej 30 kg.	
Koszt podania (podanie raz na 2 tygodnie)	Cykl 0, 1	486,72**		Podanie w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.	
	Cykl 2+	108,16**		Podanie w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	
Monitorowanie terapii lekiem Humira (PLN)	Koszt roczny	778,75		Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe	
	Koszt 2-tygodniowy	29,85			
Monitorowanie terapii PLC + BSC	Koszt jednorazowy	65,00		Zarządzenie Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna	
	Koszt roczny	Do 12 tyg.	10,83		
		Po 12 tyg.	4,98		
Sumaryczny koszt terapii lekiem Humira				Uwzględniono: koszt leku, koszt podania leku oraz koszt monitorowania leczenia, a także	

				jednorazowo naliczany jest koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego
--	--	--	--	--

W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Wnioskodawca przyjął, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 2 tygodniowych interwałach<sup>15</sup>. W związku z czym około 1/26 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/26 populacji po upływie 2 tygodni itd.

### Koszty nieróżniące według wnioskodawcy

W analizie kosztów wnioskodawca wziął pod uwagę następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leku i podania leku; koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym; koszty monitorowania.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz **koszty leczenia wspomagającego (tożsame z kosztami leku w ramach najlepszej terapii wspomagającej) wnioskodawca uznał za nieróżniące. Wnioskodawca nie brał ich pod uwagę w obliczeniach.**

W poniższej tabeli wskazano poszczególne koszty nieróżniące.

Tabela 39. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie wnioskodawcy
<b>Koszty leczenia wspomagającego</b>	„Zgodnie z ChPL rozpoczęcie terapii adalimumabem w ramach <i>wnioskowanego programu lekowego</i> nie wyklucza stosowania dotychczasowego leczenia z wykorzystaniem antybiotyków. W związku z tym chorzy włączeni do <i>wnioskowanego programu lekowego</i> mogą jednocześnie kontynuować poprzednie leczenie z wykorzystaniem antybiotykoterapii. W ramach stosowania najlepszej terapii wspomagającej pacjenci także mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem antybiotyków.  Częstotliwość i dawkowanie <b>antybiotyków</b> w ramach terapii BSC oraz w ramach schematu leczenia ADA+BSC mogą nie być tożsame, ale potencjalną różnicę w kosztach antybiotykoterapii uznano za na tyle nieznaczną, że nie mającą wpływu na wyniki analizy. W związku z powyższym uznano koszty antybiotykoterapii za nieróżniące, dlatego nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.”
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	„W odniesieniu do wyceny kosztów leczenia działań niepożądanych oparto się o wyniki oceny bezpieczeństwa wykonanej w ramach <i>Analizy klinicznej</i> . W ramach porównania częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia adalimumabem i w czasie stosowania BSC nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla omawianych rodzajów interwencji.”

BSC - najlepsza terapia wspomagająca

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

	Wartość w kolejnych latach (zł)	
	I rok	II rok
<b>Wydatki płatnika publicznego, wariant podstawowy</b>		
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Wydatki inkrementalne</b>		
<b>w tym: wydatki inkrementalne na lek Humira</b>		

<sup>15</sup> Wnioskodawca przyjął okresy 2 tygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że model analizy ekonomicznej wykonany został z dokładnością do cykli tygodniowych a nie miesięcznych.

	Wartość w kolejnych latach (zł)	
	I rok	II rok
<b>Wydatki płatnika publicznego, wariant minimalny</b>		
Wydatki inkrementalne		
<b>Wydatki płatnika publicznego, wariant maksymalny</b>		
Wydatki inkrementalne		

\* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE/?	Roczna wielkość dostaw przedstawiona przez wnioskodawcę we wniosku jest wystarczająca do pokrycia tylko wariantu minimalnego (nie pokrywa wariantu prawdopodobnego i maksymalnego).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

**Ograniczenia wnioskodawcy:**

„W ramach analizy wpływu na budżet występują ograniczenia dotyczące modelowania kosztów, które zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej. Ograniczenia te zostały opisane w ramach Analizy ekonomicznej.”

**Ograniczenia wg Agencji:**

Wnioskodawca pominął w wyliczeniach koszt komparatora – tj. leków stosowanych w ramach najlepszej terapii wspomagającej oraz nie przedstawił sumarycznego kosztu BSC (kosztu leków i monitorowania). Wnioskodawca uznał koszt leków stosowanych w ramach BSC za „nieróżniące (tożsame z kosztami leku w ramach najlepszej terapii wspomagającej)” i koszt ten nie został uwzględniony w analizie.

**6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Podsumowanie danych wejściowych uwzględnianych w analizie wpływu na budżet oraz zakres ich zmian uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet oraz zakres ich zmian uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku w 0. cyklu leczenia (PLN)	486,72	min	108,16	Zapisy wnioskowanego programu lekowego dotyczące dawkowania w 0. cyklu leczenia wskazują na możliwość przyjęcia dawki dla tego cyklu w ciągu 1. dnia lub 2. dni. Przedstawione wartości dla wariantów dodatkowych są kombinacjami liczby dni, w których podawany jest lek oraz kosztu świadczenia w ramach jakiego postawiono rozliczyć jego podanie: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.
		max	973,44	
		alter	216,32	
Koszt podania leku w 1. cyklu leczenia (PLN)	486,72	min	108,16	Wnioskowany program lekowy w 1. cyklu leczenia wskazuje na przyjęcie dawki odpowiedniej dla tego cyklu w ciągu jednego dnia. Koszt ten w wariantach minimalnym został rozliczony w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (w latach)	36,23	min	34,90	Badania PIONEER I, PIONEER II
		max	37,80	
Wybór danych do modelowania odpowiedzi na leczenie	PIONEER II	alter	PIONEER I	W wariantach alternatywnych dane modelowano za pomocą różnych zestawów danych pochodzących z badania PIONEER I oraz PIONEER II.
		alter	Złączone badania PIONEER	
		alter	PIONEER II bez korekty ogona krzywej	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Wyniki analizy wrażliwości

Przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

**Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego**

Parametr	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny	
		I rok [REDACTED]	II rok [REDACTED]
Wartość z analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku w 0. cyklu leczenia (PLN)	min	[REDACTED]	[REDACTED]
	max	[REDACTED]	[REDACTED]
	alter	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku w 1. cyklu leczenia (PLN)	min	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (w latach)	min	[REDACTED]	[REDACTED]
	max	[REDACTED]	[REDACTED]
Wybór danych do modelowania odpowiedzi na leczenie	alter	[REDACTED]	[REDACTED]
	alter	[REDACTED]	[REDACTED]
	alter	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływałyby na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i [REDACTED]. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania.

W podstawowym wariancie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę:

-  ;
- 



[Redacted text block]

Tabela 45. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Bez uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu HS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – ZiN, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.09.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Humira oraz adalimumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, 3 rekomendacje negatywne, 1 odroczenie wydania rekomendacji (PBAC 2016c) oraz dokument AWMSG 2015, w którym stwierdzono, iż adalimumab nie zostanie poddany ocenie ze względu na proces tworzenia rekomendacji przez NICE.

Rekomendacja SMC 2017 oraz AWMSG 2017 dotyczą leczenia HS u młodzieży w wieku od 12 r.ż. Pozostałe rekomendacje dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z HS.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na:

- dowody pochodzące z podwójnie zaślepionego badania klinicznego, które wykazało istotną redukcję zmian zapalnych oraz brak pogorszenia stanu ropni i sączących przetok w 12 tygodni badania u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo;
- istotny statystycznie i istotnie klinicznie pozytywny efekt adalimumabu na jakość życia pacjentów.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na:

- niewystarczającą rzeczywistą korzyść ze stosowania preparatu Humira;
- nieznaną współczynnik kosztów-żyteczności przewlekłej terapii adalimumabem.

W rekomendacji CADTH 2016 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla adalimumabu w leczeniu HS**

Organizacja, rok	Rekomendacja, wskazanie
AWMSG	2015 Produkt leczniczy Humira (adalimumab) we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię, spełnia kryteria wyłączenia AWMSG ze względu na ocenę leku przez NICE i dlatego też nie został oceniony przez AWMSG.
	2017 <b>Rekomenduje się</b> stosowanie adalimumabu, jako opcję terapeutyczną, w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u <b>młodzieży</b> w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w populacji młodzieży w wieku od 12 r.ż. dokonano na podstawie danych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z HS (badanie PIONEER I i II). Brak jest obecnie innych opcji terapeutycznych zarejestrowanych w leczeniu HS dostępnych w Walii. Rekomendacja ma zastosowanie pod warunkiem wejścia w życie zaakceptowanego Wales Patient Access Scheme (WPAS), a także w sytuacjach gdy proponowana cena jest równa lub niższa od ceny wynikającej z WPAS.
SMC	2016 Humira (adalimumab) został <b>zaakceptowany do stosowania</b> w ramach NHS Scotland we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u <b>dorosłych</b> pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię. Dowody pochodzące z podwójnie zaślepionego badania klinicznego wykazały istotną redukcję zmian zapalnych oraz brak pogorszenia stanu ropni i sączących przetok w 12 tygodniu badania u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo. Wybrane uwagi przedstawione w rekomendacji:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontynuowanie terapii powinno zostać poddane ewaluacji, jeżeli po 12 tyg. leczenia nie obserwuje się poprawy;</li> <li>• Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, w której adalimumab porównano ze standardową opieką;</li> <li>• Założono, iż standardowa opieka jest reprezentatywna dla ramienia placebo z badań PIONEER;</li> <li>• Brak jest innych terapii zarejestrowanych w leczeniu HS.</li> </ul>
2017	<p>Humira (adalimumab) został <b>zaakceptowany do stosowania</b> w ramach NHS Scotland we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u <b>młodzieży</b> w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.</p> <p>SMC wcześniej zaakceptował adalimumab do leczenia czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne układowe leczenie HS.</p>
CADTH 2016	<p>CADTH <b>rekomenduje</b>, aby adalimumab był refundowany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u <b>dorosłych</b> pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (łącznie z antybiotykoterapią systemową), jeśli spełnione są następujące kryteria kliniczne i warunki:</p> <p>Kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do stosowania u dorosłych pacjentów cierpiących na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których: <ul style="list-style-type: none"> <li>o liczba ropni oraz guzków wynosi 3 lub więcej;</li> <li>o zmiany występują w przynajmniej dwóch anatomicznie odrębnych lokalizacjach, zmiany w przynajmniej jednej lokalizacji powinny charakteryzować się st. II lub III wg Hurley;</li> <li>o wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na leczenie 90-dniową antybiotykoterapią systemową</li> </ul> </li> </ul> <p>Warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek powinien być przepisywany przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z HS;</li> <li>• terapia adalimumabem powinna zostać przerwana, jeżeli brak jest poprawy stanu klinicznego po 12 tygodniach terapii;</li> <li>• znacząca redukcja ceny produktu leczniczego.</li> </ul>
HAS 2016	<p>HAS <b>nie rekomenduje</b> włączenia adalimumabu na listę leków refundowanych dostępnych w aptekach i szpitalach w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u <b>dorosłych</b> pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię.</p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Humira jest niewystarczająca, aby refundować lek. Skuteczność adalimumabu, oceniona na podstawie skali o małym znaczeniu klinicznym, jest umiarkowana i została oszacowana w ograniczonym horyzoncie czasowym. Brak jest danych na temat dostępu pacjentów do lub ułatwienia zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Nie wykazano korzyści dot. jakości życia pacjentów, która jest szczególnie ograniczona w danej jednostce chorobowej.</p> <p>Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia adalimumabem w danym wskazaniu są ograniczone.</p> <p><u>Dodatkowe, wybrane uwagi przedstawione w rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• długotrwała antybiotykoterapia (doksycyklina lub klindamycyna + ryfampicyna) jest powszechnie stosowana w pierwszej linii leczenia pacjentów z HS;</li> <li>• rozległe chirurgiczne wycięcie zmian jest jedynym sposobem postępowania, który prowadzi do wyleczenia.</li> </ul>
NICE 2016	<p><b>Rekomenduje się</b> stosowanie adalimumabu, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję terapeutyczną, w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię. Oceny odpowiedzi na leczenie należy dokonać po 12 tygodniach terapii i kontynuować, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nastąpi redukcja o 25% lub więcej liczby ropni i guzków zapalnych;</li> <li>• brak jest zwiększenia (nasilenia) ropni oraz przetok sączących.</li> </ul> <p><u>Wybrane uwagi przedstawione w rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eksperti kliniczni przedstawili wyjaśnienie komitetowi, iż chociaż infliksymab jest stosowany w leczeniu HS, to lek ten nie został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu oraz dowody naukowe dot. skuteczności infliksymabu są bardzo ograniczone (wyłącznie jedno badanie z niewielką liczbą uczestników). Dlatego też komitet nie uznał infl ksymbabu, jako komparator dla adalimumabu, gdyż nie jest on uznaną praktyką;</li> <li>• Komitet omówił korzyści związane z jakością życia podczas terapii adalimumabem w porównaniu do placebo, po 12 tygodniach terapii mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu PIONEER II. Komitet zauważył także, iż wykazany korzystny wpływ na jakość życia, mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36 (badania PIONEER) oraz mierzony w skali DLQI, nie był istotny statystycznie dla wszystkich komponentów kwestionariusza SF-36 oraz różnice w zmianie od stanu wyjściowego dla DLQI wynosiła 2,5 punktu w badaniu PIONEER I (p &lt;0,001) i 2,8 punktu w badaniu PIONEER II (p &lt;0,001); natomiast minimalna istotnie kliniczna różnica dla DLQI wynosi 4 punkty. Komitet doszedł do wniosku, że adalimumab wykazuje, istotny statystycznie i istotny klinicznie, pozytywny efekt na jakość życia pacjentów.</li> </ul>
PBAC 2016	<p><b>PBAC 2016a</b> (marzec)</p> <p>PBAC <b>nie rekomenduje</b> PBS włączenia adalimumabu na listę leków refundowanych we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych na podstawie nieznanego współczynnika kosztów-użyteczności przewlekłej terapii (ang. ongoing treatment) adalimumabem.</p>

	<p>Wnioskuje się, aby adalimumab był stosowany u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, liczbą ropni oraz guzków zapalnych większa lub równą trzech oraz uprzednią terapią dwoma antybiotykami (każdy w okresie przynajmniej trzech miesięcy). Najlepsze leczenie wspomagające (placebo) uznano za odpowiedni komparator.</p>
	<p><b>PBAC 2016b</b> (lipiec) PBAC <b>nie rekomenduje</b> PBS włączenia adalimumabu na listę leków refundowanych we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, na podstawie wysokiego i niepewnego współczynnik kosztów-użyteczności. Najlepsze leczenie wspomagające (placebo) uznano za odpowiedni komparator.</p>
	<p><b>PBAC 2016c</b> (listopad) PBAC <b>odłożył wydanie rekomendacji</b> na temat stosowania adalimumabu w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, aż do momentu dalszej dyskusji ze Wnioskodawcą dot. akceptowalnej ceny leku oraz mechanizmu podziału ryzyka.</p>

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicine Consortium; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; **AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Źródło: wniosek refundacyjny z 26.03.2019 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Humira nie jest finansowany w leczeniu HS w UE i EFTA.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.07.2019 r., znak PLR.4600.583.2019.13 (data wpływu do AOTMiT 18.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Humira (adalimumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)**”.

### Alternatywne technologie medyczne

Wskazaną przez wnioskodawcę technologią opcjonalną jest BSC.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania randomizowane oceniające skuteczność adalimumabu: PIONEER I i PIONEER II, Kimball 2012

Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (ADA) względem BSC stosowanego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, oceniono na podstawie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy PIONEER I i PIONEER II – ocena do 12 tyg. okresu obserwacji (I okres trwania badania PIONEER I i PIONEER II) oraz randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania II fazy Kimball 2012 – ocena do 16 tyg. okresu obserwacji.

#### Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PIONEER I i PIONEER II była ocena występowania odpowiedzi na leczenie HiSCR (definiowana jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych). Wyniki badania Kimball 2012 odnoszące się do odpowiedzi HiSCR przedstawiono na podstawie analizy *post-hoc* z dodatkowych publikacjach do badania.

W przypadku metaanalizy wyników w ogólnej populacji chorych w badaniu PIONEER I i PIONEER II wykazano, iż odpowiedź HiSCR w czasie 12 tygodni leczenia występowała częściej w grupie stosującej ADA+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Również w badaniu Kimball 2012, częstość występowania odpowiedzi HiSCR u pacjentów w populacji ogólnej, odnotowano częściej wśród chorych stosujących ADA+BSC niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W ramach długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA w raporcie uwzględniono dane z II okresu badań PIONEER I i PIONEER II dla grup kontynuujących w analizowanych badaniach stosowanie terapii ADA przez kolejne 24 tygodnie (łącznie 36 tygodni).

Odpowiedź HiSCR po 24 tygodniach terapii utrzymywała się u 43,8% pacjentów stosujących ADA w badaniu PIONEER I, natomiast w badaniu PIONEER II odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 43,1% w grupie ADA oraz 15,9% pacjentów w grupie placebo. Po 36 tygodniach terapii ADA + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 43,4% w populacji ogólnej badań PIONEER I i PIONEER II.

#### Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

Zarówno w czasie 12 tygodni terapii w badaniu PIONEER I i badaniu PIONEER II jak i w czasie 16 tygodni leczenia w badaniu Kimball 2012, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie stosującej ADA+BSC oraz w grupie otrzymującej PLC+BSC (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami). W przypadku badania Kimball 2012 również nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Podczas długookresowej obserwacji (trwającej 168 tygodni), u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 12 (13,6%) chorych (w tym ciężkie zakażenia wystąpiły u 3 chorych). Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano zaś u 76 (86,4%)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań klinicznych dla adalimumabu w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u młodzieży od 12 r.ż. W badaniach analizowanych w ramach raportu uczestniczyli jedynie chorzy od 18 r.ż. Należy jednak zaznaczyć, że zasadność rozszerzenia wskazania dla leku Humira stosowanego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, o populację młodzieży od 12 roku życia, została zaakceptowana przez EMA.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową analizy stanowią chorzy od 12 r.ż. na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, *hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Lek ma być dostępny w programie lekowym, czyli bezpłatnie dla pacjenta, w związku z tym odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [Redacted] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i [Redacted]. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania.

W podstawowym wariantcie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę:

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

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Bez uwag.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, 3 rekomendacje negatywne, 1 odroczenie wydania rekomendacji (PBAC 2016c) oraz dokument AWMSG 2015, w którym stwierdzono, iż adalimumab nie zostanie poddany ocenie ze względu na proces tworzenia rekomendacji przez NICE. Rekomendacja SMC 2017 oraz AWMSG 2017 dotyczą leczenia HS u młodzieży w wieku od 12 r.ż. Pozostałe rekomendacje dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z HS.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na: dowody pochodzące z podwójnie zaślepionego badania klinicznego, które wykazało istotną redukcję zmian zapalnych oraz brak pogorszenia stanu ropni i sączących przetok w 12 tygodni badania u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo; istotny statystycznie i istotnie klinicznie pozytywny efekt adalimumabu na jakość życia pacjentów.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na: niewystarczającą rzeczywistą korzyść ze stosowania preparatu Humira; nieznaną współczynnik kosztów-użyteczności przewlekłej terapii adalimumabem.



## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne	
<b>PIONEER I</b>	Efficacy and Safety Study of Adalimumab in Treatment of Hidradenitis Suppurativa (PIONEER I) - <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468207">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468207</a>
<b>PIONEER II</b>	Efficacy and Safety Study of Adalimumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa (PIONEER II) - <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468233">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468233</a>
Problem zdrowotny	
<b>Matusiak 2017</b>	Matusiak L., Kaszuba A., Krasowska D., i in., Epidemiologia hidradenitis suppurativa w Polsce na tle danych światowych, Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2017, 104, 377-384
Rekomendacje refundacyjne	
<b>AWMSG 2015</b>	All Wales Medicines Strategy Group. adalimumab (Humira). Reference No. 1382. Appraisal information. Excluded date: 11/09/2015. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1382">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1382</a>
<b>AWMSG 2017</b>	All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Adalimumab (Humira) 40 mg solution for injection (pre-filled pen, pre-filled syringe and vial). Advice No: 1217 – July 2017. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3371">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3371</a>
<b>CADTH 2016</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Adalimumab (Humira – AbbVie Corporation). New Indication: Hidradenitis Suppurativa. May 19, 2016. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf</a>
<b>HAS 2016</b>	Haute Autorité de santé. Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion. Humira (adalimumab), anti-TNF $\alpha$ Insufficient actual benefit in the management of moderate to severe hidradenitis suppurativa (Verneuil's disease). March 2016. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/humira_summary_ct14753.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/humira_summary_ct14753.pdf</a>
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. Technology appraisal guidance. Published: 22 June 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637">https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637</a>
<b>PBAC 2016a</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/adalimumab-psd-march-2016.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/adalimumab-psd-march-2016.pdf</a>
<b>PBAC 2016b</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2016 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/adalimumab-psd-july-2016.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/adalimumab-psd-july-2016.pdf</a>
<b>PBAC 2016c</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/adalimumab-psd-november-2016.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/adalimumab-psd-november-2016.pdf</a>
<b>SMC 2016</b>	Scottish Medicines Consortium. adalimumab 40mg/0.8mL solution for injection (Humira). SMC No. (1143/16). 09 May 2016. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/adalimumab-humira-fullsubmission-114316/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/adalimumab-humira-fullsubmission-114316/</a>
<b>SMC 2017</b>	Scottish Medicines Consortium. Product Update: 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). 12 June 2017. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/adalimumab-humira-abbreviatedsubmission-124317/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/adalimumab-humira-abbreviatedsubmission-124317/</a>
Rekomendacje kliniczne	
<b>BAD 2018</b>	Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, Desai N, Goodacre TEE, Piguet V, Pink AE, Exton LS, Mohd Mustapa MF. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Br J Dermatol. 2019 May;180(5):1009-1017.
<b>DDG 2018</b>	Dissemond J, Jockenhöfer F, Miller A, Kurzhals G, Noori S, Reich-Schupke S, Schlaeger M, Schubert E, Stücker M, Weberschock T, Jungkunz HW. S1 Guidelines - Dermatoses associated with dermal lymphostasis. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Apr;16(4):512-523.
<b>EADV 2015</b>	Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44.
<b>Gulliver 2016</b>	Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Sep;17(3):343-351.
<b>RACGP 2017</b>	Vekic DA, Cains GD. Hidradenitis suppurativa - Management, comorbidities and monitoring. Aust Fam Physician. 2017;46(8):584-588.
Analiza ekonomiczna	

<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health Care Excellence, Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa, Technology appraisal guidance, 2016
<b>NICE technology appraisals</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
<b>Kimball 2016</b>	Kimball A.B., Okun M.M., Williams D.A. I in., Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa, The New England Journal of Medicine 2016;375:422-34
<b>Tappenden 2017</b>	Tappenden P., Carroll C., Stevens J.W. i in., Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, Pharmacoeconomics, 2017, 35(8):805-815
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>GUS 2018</b>	Baza Demografia, Główny Urząd Statystyczny, <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-istruktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-niu-30-vi.6.24.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-istruktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-niu-30-vi.6.24.html</a>
<b>Matusiak 2017</b>	Matusiak L., Kaszuba A., Krasowska D., i in., Epidemiologia hidradenitis suppurativa w Polsce na tle danych światowych, Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2017, 104, 377-384
<b>Calao 2018</b>	Calao M., Wilson J. L., Spelman L. I in., <i>Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional Study</i> , PloS ONE 2018, 13(7): e0200683
<b>Matusiak 2014</b>	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.
<b>Cosmatos 2012</b>	Cosmatos I., Matcho A., Weinstein R. i in., Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States, Journal of the American Academy of Dermatology, 2012, 68(3):412-9

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. 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. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. 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. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. 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. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. 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. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 29.08.2019 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. 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. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa – 20.03.2019 r.