

Rekomendacja nr 82/2019

z dnia 3 października 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:
Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml,
2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki w ramach programu lekowego:
„Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych
gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim
(ICD-10: L73.2)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”.

Analiza kliniczna została oparta na 3 badaniach randomizowanych, gdzie porównane zostały grupy stosujące adalimumab oraz grupy stosujące placebo. W obu grupach była jednocześnie stosowana najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*).

Wyniki analizy wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść stosowania adalimumabu w porównaniu do stosowania BSC oraz PLC w zakresie uzyskania odpowiedzi HiSCR (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – odpowiedź kliniczna 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).

Również wyniki odnoszące się do jakości życia, wskazują na możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi adalimumab oraz BSC.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z rozbieżnościami między zapisami programu lekowego, a kryteriami włączenia do badania, w tym, umożliwienie stosowania adalimumabu u pacjentów od 12 roku życia oraz możliwa ponowna kwalifikacji do leczenia po wcześniejszym zastosowaniu adalimumabu.

Wytyczne kliniczne wskazują na korzyści z zastosowania adalimumabu w ramach wnioskowanego wskazania.

Analiza ekonomiczna wskazuje

Należy przy tym zaznaczyć, że zidentyfikowano w ramach analizy ograniczenia m.in.

Analiza wpływu na budżet wskazuje

Prezes Agencji, uwzględniając opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie z budżetu płatnika publicznego, jednak należy mieć na uwadze, aby cena wnioskowanej technologii lekowej, nie była wyższa niż cena adalimumabu finansowanego w ramach innych wskazań.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, EAN: 05909990005055.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)” z poziomem odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis suppurativa, HS – ICD-10: L73.2) 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. Z uwagi na dolegliwości bólowe choroba negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów.

Najpowszechniej stosowaną metodą klasyfikacji choroby jest system oceny wg Hurley. Według tego podziału ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych klasyfikuje się na:

- Stadium I występujące u około 68% pacjentów – formowanie pojedynczych lub mnogich ropni, bez przetok i bliznowacenia;
- Stadium II występujące u około 28% pacjentów – nawracające ropnie z przetokami i bliznowaceniem, pojedyncze lub mnogie zmiany;
- Stadium III występujące u około 4% pacjentów – zmiany rozsiane lub w kilku lokalizacjach, z przetokami, bliznami mostkowanymi i ropniami.

Według danych pochodzących z Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej Narodowego Funduszu Zdrowia, 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. 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%.

Kliniki w Polsce przyjmują rocznie około 75 osób ze zdiagnozowanym HS z nasileniem choroby w stadiach II i III wg Hurley, u których dotychczasowe leczenie zachowawcze (głównie antybiotykoterapia lub retinoidy podawane ogólnie) nie przyniosło istotnej klinicznie poprawy i którzy wymagali leczenia biologicznego lub interwencji chirurgicznej (najczęściej).

Alternatywna technologia medyczna

Uwzględniając odnalezione wytyczne kliniczne, komparatorem dla wnioskowanej technologii lekowej jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Jest to zbieżne z propozycją wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatora.

Inflixymab również jest wskazywany przez wytyczne jako leczenie biologiczne możliwe do zastosowania w leczeniu HS, natomiast po niepowodzeniu leczenia adalimumabem. Należy również mieć na uwadze, że inflixymab nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna adalimumab wiąże się swoiście z czynnikiem martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*, TNF) i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Humira jest zarejestrowany we wskazaniach:

- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:
 - wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat;
 - zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych.
- Osiowa spondyloartropatia:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych;
 - osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych.
- Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych;
- Łuszczycyca u dorosłych;
- Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży;
- Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych;
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych;
- Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży oraz dorosłych.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym: Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej oceniającej efektywność kliniczną i bezpieczeństwo adalimumabu (ADA) włączono:

- 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania III fazy:
 - PIONEER I (publikacje: Kimball 2016b, Giamarellos-Bourboulis 2017) – w grupie badanej 153 pacjentów otrzymywało adalimumab (ADA) + BSC; w grupie kontrolnej 154 pacjentów otrzymywało placebo (PLC) + BSC; okres obserwacji: 36 tygodni (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.).

Chorzy którzy ukończyli, trwającą 12 tygodni, pierwszą fazę 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.
 - PIONEER II (publikacje: Kimball 2016b, Giamarellos_Bourboulis 2017) – w grupie badanej 163 pacjentów otrzymywało ADA + BSC; w grupie kontrolnej 163 pacjentów otrzymywało PLC + BSC; okres obserwacji: 36 tyg. (pierwsza faza badania: 12 tyg., druga faza badania: 24 tyg.).

Chorzy którzy ukończyli, trwającą 12 tygodni, pierwszą fazę 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).
- 1 randomizowane, wielośrodkowe, badanie II fazy:
 - Kimball 2012 (publikacje: Kimball 2012, Kimball 2016a, Scheinfeld 2016, EMA 2015) – w I grupie badanej 51 pacjentów przyjmowało ADA co tydzień + BSC; w II grupie badanej 52 pacjentów przyjmowało ADA co 2 tygodnie; w grupie kontrolnej 51 pacjentów przyjmowało PLC + BSC; okres obserwacji: 16 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania przez 36 tygodni.

Dodatkowo uwzględniono publikację Zouboulis 2019, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu PIONEER I lub

PIONEER II (do 36 tyg.) oraz fazie przedłużonej tych badań (≥ 60 tyg.). Okres obserwacji wynosił 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.

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanych badaniach przeprowadzono za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration. Ryzyko popełnienia błędu w badaniu Kimball 2012 zostało ocenione jako niskie w ramach wszystkich ocenianych domen. W badaniach PIONEER I oraz PIONEER II oceniono ryzyko na niskie w ramach wszystkich domen z wyjątkiem etapu II w obu badaniach w ramach domen: losowy przydział do grup oraz utajnienia kodu randomizacji gdzie ryzyko oceniono na niemożliwe do określenia.

W analizie posłużono się parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano parametr odpowiedzi na leczenie HiSCR (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – odpowiedź kliniczna u chorych na HS), który 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.

W ramach oceny jakości życia zastosowano skale:

- 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;
- 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.

Skuteczność kliniczna

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR

Metaanaliza badań PIONEER I i PIONEER II (I fazy badań) oraz badanie Kimball 2012

Odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia odpowiedzi HiSCR w:

- okresie obserwacji 12 tygodni:
 - w ramach metaanalizy badań PIONEER I i PIONEER II:
 - w populacji ogólnej, blisko 3-krotnie: OR=2,79 (95% CI: 1,54; 5,04), RD=0,24 (95% CI: 0,08; 0,39), NNT=5 (95% CI: 3; 13);
 - w populacji z nasileniem II stopnia w skali Hurley, ponad 2-krotnie: OR=2,34 (95% CI: 1,50; 3,64), RD=0,2 (95% CI: 0,10; 0,31), NNT=5 (95% CI: 4; 10);
 - w populacji z nasileniem III stopnia w skali Hurley, blisko 4-krotnie: OR=3,7 (95% CI: 1,46; 9,40), RD=0,28 (95% CI: 0,07; 0,48), NNT=4 (95% CI: 3; 15).
 - w badaniu Kimball 2012 (EMA 2015):
 - w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT tj. chorych, u których całkowita liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła ≥ 3 , liczba sączących się przetok wynosiła ≤ 20 a stopień nasilenia HS w skali Hurley wynosił II lub III), ponad 8-krotnie: OR=8,12 (95% CI: 2,70; 24,43), RD=0,45 (95% CI: 0,25; 0,65), NNT= 3 (95% CI: 2; 4).
- okresie obserwacji 16 tygodni:
 - w badaniu Kimball 2012 (*Kimball 2016a*):
 - w populacji u której AN (ang. *abscess and inflammatory nodule count* – liczba ropni i guzków zapalnych) ≥ 3 , liczba sączących się przetok ≤ 20 :
 - ogółem blisko 3,5 krotnie: OR=3,49 (95% CI: 1,41; 8,64), RD= 0,29 (95% CI: 0,09; 0,49), NNT=4 (95% CI: 3, 12);
 - w populacji z nasileniem II stopnia w skali Hurley, ponad 6-krotnie: OR=6,24 (95% CI: 1,81; 21,57), RD=0,43 (95% CI: 0,18; 0,68), NNT=3 (95% CI: 2; 6).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla częstości odpowiedzi HiSCR między grupami stosującymi ADA+BSC oraz PLC+BSC w badaniu Kimball 2012:

- w populacji mITT u pacjentów z nasileniem III stopnia w skali Hurley w okresie obserwacji 12 tygodni;
- w populacji pacjentów AN ≥ 3 , liczba sączących się przetok ≤ 20 z I i III stopniem nasilenia w skali Hurley w okresie obserwacji 16 tygodni.

Wyniki II fazy badań PIONEER I i PIONEER II wskazują, że w okresie obserwacji 24 tygodni odpowiedź HiSCR utrzymywała się w grupie ADA+BSC:

- w badaniu PIONEER I (Kimball 2016b) u 43,8% (21 pacjentów) ogólnej populacji i u 52,4% (11 pacjentów), w populacji, która uzyskała HiSCR w 12 tygodniu;
- w badaniu PIONEER II (Kimball 2016b) u 43,1% (22 pacjentów) ogólnej populacji i u 45,2% (14 pacjentów), w populacji, która uzyskała HiSCR w 12 tygodniu.

Według danych przedstawionych ramach analizy *post-hoc* w publikacji EMA 2015, po 36 tygodniach terapii ADA+BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 43,4% (43 pacjentów) w populacji ogólnej badań oraz u 48,1% (25 pacjentów) w populacji, która uzyskała HiSCR w 12 tygodniu.

Czas do wystąpienia odpowiedzi HiSCR

Badanie Kimball 2012 (*Kimball 2016a*)

Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji odnotowano różnice istotne statystycznie w podgrupie pacjentów u których AN wynosiła ≥ 3 i liczba sączących się przetok ≤ 20 na korzyść grupy badanej w ramach czasu do wystąpienia odpowiedzi HiSCR w:

- ogółem: różnica median=-84 dni;
- u pacjentów z I/II stopniem nasilenia choroby w skali Hurley: różnica median=-83 dni.

U pacjentów u których odnotowano III stopień nasilenia choroby w skali Hurley, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 84 dni, natomiast w grupie kontrolnej nie osiągnięto mediany czasu.

Czas trwania odpowiedzi HiSCR

Wnioski autorów metaanalizy badań PIONEER I i PIONEER II wskazują, że odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w populacji, u której wystąpiła odpowiedź HiSCR: MD=17,4 dni.

Jakość życia

W ramach wyników skali DLQI (w porównaniu do wyników początkowych) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w porównaniu do grupy stosującej PLC:

- w okresie obserwacji 12 tygodni:
 - w badaniu PIONEER I: MD=-2,5 (95% CI: -3,8; -1,1);
 - w badaniu PIONNER II: MD=-2,8 (95% CI: -4,1; -1,5);
 - w analizie *post-hoc* EMA 2015: MD=-2,6 (95% CI: -3,68; -1,52).
- W okresie obserwacji 16 tygodni:
 - W badaniu Kimball 2012: MD=-4,0 (95% CI: -6,50; -1,50).

W badaniu PIONEER II w ramach kwestionariusza EQ-5D (w porównaniu do wyników początkowych) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w porównaniu do grupy stosującej PLC w okresie obserwacji 12 tygodni: MD=0,1 (95% CI: 0; 0,2).

W badaniu PIONEER II w ramach kwestionariusza EQ-5D VAS (w porównaniu do wyników początkowych) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w porównaniu do grupy stosującej PLC w okresie obserwacji 12 tygodni: MD=8,7 (95% CI: 4,1; 13,3).

Dodatkowe informacje dot. skuteczności

Długookresowa ocena skuteczności: publikacja Zouboulis 2019

Dane dla 168 tygodnia 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 (chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie (ang. *responders plus partial responders*) u 57,1% chorych.

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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

Bezpieczeństwo

Zgony

W badaniach PIONEER I, PIONEER II oraz Kimball 2012 w grupie badanej nie odnotowano żadnego zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie leczenia do 12 lub 16 tygodnia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.

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 pacjentów (2,0%) kontynuujących stosowanie terapii ADA (40 mg/tydz.) + BSC w badaniach PIONEER I i PIONEER II (analiza zintegrowana).

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.

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.

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.

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.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie publikacji Zouboulis 2019

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

W czasie 168 tygodni obserwacji, zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC, 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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Humira działania niepożądane, zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Humira (adalimumabem) występujące:

- Bardzo często ($\geq 1/10$):
Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):
Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza 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; rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny; Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi; Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa); Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie; Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność; Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego; Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka; Zawroty głowy; Tachykardia; nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak; astma, duszność, kaszel; Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej); Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczyca (łuszczyca krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd; Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi); Zaburzenia czynności nerek, krwimocz; Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka; 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; Zaburzenia gojenia.

Dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci od 12 r.ż.

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 poczawszy 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- 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;
- 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 ≥ 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, co może wpływać na efekty 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 badania 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 tydzień w leczeniu podtrzymującym, jednakże brak jest danych dotyczących stosowania adalimumabu w schemacie 80 mg co 2 tygodnie co zostało wskazane w programie lekowym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocena ekonomiczna stosowania adalimumabu (Humira) w leczeniu wnioskowanego wskazania, została wykonana w postaci analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywa wspólna oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego zatem nie została przedstawiona.

W ramach analizy oceniono stosowanie produktu leczniczego Humira+BSC oraz stosowanie PLC+BSC w przyjętym, 20 letnim horyzoncie czasowym.

Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% rocznie dla efektów zdrowotnych.

W modelu ekonomicznym uwzględniono kategorie kosztów różniących:

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

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR (Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, ang. *incremental cost utility ratio*) dla porównania ADA+BSC vs BSC+PLC z perspektywy NFZ wyniósł:

[redacted]

[redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, dla produktu leczniczego Humira wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia analizy

Wpływ na wiarygodność analizy ekonomicznej mają następujące ograniczenia:



- [redacted]

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.

- [redacted]

- [redacted]

Na niepewność analizy ekonomicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

-  Przyjęcie wyników z jednego badania wpływa na wiarygodność analizy;
- 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, 

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z odnalezieniem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika i pacjenta, wyniki zbliżone do perspektywy NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na:

[REDACTED]

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami ze środków publicznych, wynoszącymi odpowiednio:

- w I roku:

[REDACTED]

- w II roku:

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Dodatkowo warto mieć na uwadze, że wnioskodawca pominął w wyliczeniach koszt komparatora – tj. leków stosowanych w ramach najlepszej terapii wspomagającej oraz nie przedstawił sumarycznego kosztu BSC (kosztu leków i monitorowania) ponieważ uznano, że 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, instrument dzielenia ryzyka powinien obniżyć cenę produktu leczniczego Humira do poziomu finansowania adalimumabu w innych wskazaniach.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne 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):

- EADV 2015 – European Academy of Dermatology and Venereology;
- BAD 2018 – British Association of Dermatologists;
- DDG 2018 – German Society of Dermatology (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.);
- RACGP 2017 – The Royal Australian College of General Practitioners.

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji finansowych 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.

W rekomendacji CADTH 2016 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.583.2019.13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki: w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2019 r. poz. 1376 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2019 z dnia 30 września 2019 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2019 z dnia 30 września 2019 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.38.2019; data ukończenia: 19.09.2019 r. 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)”.