



Opinia nr 26/2020

z dnia 12 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imraldi (adalimumab) we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10 L73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 medycznych (Dz. U. z 2019, poz. 784 z późn. zm) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imraldi (adalimumab) we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10 L73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych adalimumabu we wskazaniu trądzik odwrócony (ICD-10 L73.2).

Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, zatem będą to najprawdopodobniej pacjenci, u których zdiagnozowano chorobę w II lub III stadium nasilenia wg skali Hurley.

Warto także wskazać, że substancja czynna adalimumab, była dotychczas oceniana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) i otrzymała pozytywną opinię Prezesa Agencji. Opinia Prezesa o numerze 16/2018 dotyczyła produktu leczniczego Humira, również zawierającego substancję czynną adalimumab.

Analiza kliniczna została oparta na między innymi przeglądzie systematycznym Ingram 2015 oraz jego aktualizacji z 2017 roku, do których włączono badania będące dowodami wysokiej jakości. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że zastosowanie adalimumabu w odstępach cotygodniowych, w ocenianym wskazaniu, wykazuje poprawę jakości życia pacjentów, jak również zmniejszenie bólu, czy też wyższą odpowiedź kliniczną (definiowaną jako 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni).



Niemniej, należy mieć na uwadze, że badania te dotyczyły jedynie porównania stosowania adalimumabu (co tydzień lub co dwa tygodnie) z placebo.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że u większości badanych pacjentów występowały działania niepożądane, natomiast odsetek ciężkich działań niepożądanych był nieznaczny. Najczęściej identyfikowano u pacjentów działania niepożądane związane z infekcjami.

Wytyczne kliniczne wskazują na adalimumab jako technologię lekową stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze dostępność leków biopodobnych zawierających adalimumab, powinien zostać zastosowany najtańszy dostępny produkt leczniczy.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imraldi (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 40 mg/0,8 ml we wskazaniu: Trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Trądzik odwrócony (ang. *acne inversa*; łac. *hidradenitis suppurativa* - HS), zwany inaczej także ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych 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. Zmiany mają zwykle charakter bolesnych guzków z tendencją do wytwarzania przetok i bliznowacenia. Do dzisiaj trwają dyskusje, czy schorzenie należy do grupy trądziku, czy jest to całkiem odmienna jednostka chorobowa. Obecnie uważa się, że pierwotnie dochodzi do hiperkeratozy i zniszczenia mieszków włosowych, a zajęcie apokrynowych gruczołów potowych jest zjawiskiem wtórnym.

Rejestr pacjentów korzystających z publicznych świadczeń zdrowotnych w Polsce prowadzony jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). 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. Najczęściej dotyczy mężczyzn po okresie pokwitania. Średnie rozpowszechnienie waha się w różnych regionach świata, między 0,1% do 4%.

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. 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. Stadium III to 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. Kolejne stadia (I, II, III) utożsamia się odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim HS.

Według ekspertów klinicznych choroba ma charakter przewlekły i nawrotowy, jednak przy prawidłowym leczeniu farmakologicznym daje możliwość długotrwałej remisji.

Alternatywne technologie medyczne

W wytycznych europejskich EADV z 2015 r. i BAD z 2018 r. wskazuje się, że na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksimab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, natomiast adalimumab wskazywano jako lek o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie infliksimabu należy zaś rozważyć po niepowodzeniu terapii adalimumabem (BAD 2018).

DDG w wytycznych z 2018 roku dotyczących rozpoznania i leczenia chorób, którym towarzyszy zastój limfy wskazuje na możliwość stosowania, w przypadku pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (stopień II wg klasyfikacji Hurley): antybiotykoterapii systemowej (klindamycyna), leków biologicznych (infliksimab, adalimumab) oraz leczenia chirurgicznego.

Uwzględniając powyższe, jako terapię alternatywną uznano zastosowanie infliksimabu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Imraldi zawiera substancję czynną adalimumab, która wiąże się swoiście z TNF 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania leku Imraldi obejmują:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- 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 (HS) u dorosłych i młodzieży;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci, młodzieży oraz dorosłych;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych;
- zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci, młodzieży oraz dorosłych.

Produkt leczniczy Imraldi jest zarejestrowany we wskazaniu ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS) u dorosłych i młodzieży, co jest wskazaniem zbieżnym z wnioskowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej w ramach oceny zastosowania adalimumabu we wnioskowym wskazaniu włączono:

- Ingram 2015 (aktualizacja 2017) – przegląd systematyczny z metaanalizą. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w leczeniu HS, u pacjentów w każdym wieku; Kryterium selekcji badań: badania RCT dla interwencji stosowanych w leczeniu HS. W wyniku wyszukiwania do przeglądu systematycznego włączono 26 publikacji, w których raportowano wyniki z 12 badań dla łącznie 615 pacjentów. Odnaleziono 4 badania dotyczące inh. TNF- α , z czego 2 badania dotyczyły stosowania adalimumabu w leczeniu HS:
 - Kimball 2012 – liczba pacjentów: ADA EOW (otrzymujących lek co drugi tydzień, ang. *every other week*) – 52, ADA EW (otrzymujących lek co tydzień, ang. *every week*) – 51, PLC – 51; wyniki oceniano po 16 tygodniach terapii. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane oceniono na niskie we wszystkich domenach;
 - Miller 2011 – liczba pacjentów: ADA – 15, PLC – 6; wyniki oceniano po 12 tygodniach terapii. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane oceniono jako nieznanne w domenie ukrycia kodu randomizacji oraz selektywnego raportowania. W ramach oceny domeny inne możliwe do popełnienia błędów systematycznych, uznano ryzyko za wysokie ze względu na fakt, że w grupie otrzymującej adalimumab wyjściowy stopień zaawansowania choroby był większy, co może wpływać na porównanie wyników badanych ramion. W ramach pozostałych ocenianych domen, ryzyko oceniono na niskie;
- PIONEER I i PIONEER II (publikacja: Kimball 2016) – badania randomizowane z grupą kontrolną III fazy, podwójnie zaślepione; celem badań była ocena efektywności adalimumabu w leczeniu HS; w grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali placebo (PLC); liczba pacjentów w PIONEER I wyniosła 307 (ADA – 153, PLC – 154), natomiast w PIONEER II wyniosła 326 (ADA – 163, PLC – 163); okres leczenia: I faza – 12 tygodni, II faza – 24 tygodni. Ocenę wiarygodności badań klinicznych PIONEER I i PIONEER II, z zastosowaniem narzędzia Cochrane Handbook, przedstawiono na podstawie NICE Committee Papers, wg ERG (ang. *Evidence Review Group*). Umiarkowane ryzyko popełnienia błędu systematycznego wskazano dla:
 - randomizacji, ukrycia kodu randomizacji oraz nieadekwatnych danych zaadresowanych (w obu badaniach w ich II fazach);
 - selektywnego raportowania oraz innych błędów (ze względu na finansowanie przez producenta; w obu badaniach w ich I i II fazach);Niskie/umiarkowane ryzyko popełnienia błędu systematycznego wskazano dla:
 - Zaślepienia badaczy i pacjentów (w obu badaniach w ich II fazach);
 - Niekompletnych danych zaadresowanych (w obu badaniach w ich I fazach).Niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wskazano dla:
 - Randomizacji i zaślepienia badaczy i pacjentów (w obu badaniach w ich I fazach);
 - Zaślepienia oceny efektów (w obu badaniach w ich I i II fazach).
- Scheinfeld 2016 – analiza *post hoc* badania RCT II fazy podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (publikacje: NCT00918255, Kimball 2012); celem badania była ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem; liczba

pacjentów: 154 osoby (ADA 1 w tygodniu – 51 osób, ADA 1 na 2 tygodnie – 52 osoby, PLC – 51 osób); okres obserwacji dla analizy *post hoc*: od 1 do 15 tygodni.

Dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono badanie:

- Zouboulis 2017 (PIONEER OLE (*open-label extension study*)) – przedłużona faza badań PIONEER do 108 tygodni. Liczba pacjentów: 88. Pacjenci otrzymywali adalimumab raz w tygodniu.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu włączono badanie Grant 2010. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Badanie randomizowane, jednośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy II, liczba pacjentów: 38 pacjentów.

Do oceny poszczególnych punktów końcowych w analizie zastosowano skale:

- Skala DLQI (wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia ang. *Dermatology Life Quality Index*) – kwestionariusz będący narzędziem do oceny jakości życia chorych z dolegliwościami dermatologicznymi. W kwestionariuszu pacjent może uzyskać od 0 do 30 punktów, gdzie 0 świadczy o normalnej jakości życia a 30 o bardzo mocno obniżonej jakości życia. Wyższy wynik w skali DLQI świadczy o większym negatywnym wpływie choroby na jakość życia pacjenta.
- Skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) – narzędzie do oceny bólu w postaci 10 cm linijki gdzie 0 świadczy o braku bólu a 10 o najsilniejszym wyobraźnym bólu.
- Skali Sartoriusa - głównym parametrem w skali jest liczba indywidualnych ropni i przetok. Wyniki umożliwiają ocenę nasilenia się objawów. Użyteczność tej skali jest jednak ograniczona w przypadku zlewających się zmian skórnych.
- Test PHQ-9 - test 9 pytań wykorzystywany do samodzielnej samooceny i analizy obecności symptomów depresji. Wyższa liczba punktów otrzymanych w wyniku testu, świadczy o wyższym ryzyku wystąpienia depresji.

Skuteczność

Jakość życia

Ingram 2017 (metaanaliza badań: Kimball 2012 oraz PIONEER I i II)

Dla porównania ADA EW vs PLC odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA EW w porównaniu do grupy stosującej PLC w ramach wskaźnika jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS: MD=-2,81 (95% CI: -3,67; -1,95).

W publikacji wskazano, iż różnica o 4 punkty w skali DLQI jest minimalną istotną klinicznie zmianą. Warto wskazać, że taką różnicę odnotowano w badaniu Kimball 2012 na korzyść grupy ADA EW.

Ingram 2015 (metaanaliza badań: Kimball 2012 i Miller 2011)

Dla porównania ADA EOW vs PLC nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie jakości życia mierzonej za pomocą skali DLQI.

Pozostałe punkty końcowe

Kimball 2012

U pacjentów stosujących ADA EW wykazano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla:

- bólu mierzonego w skali VAS;
- wyników w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby;
- ogólnej ocena choroby dokonana przez lekarza.

Kimball 2016 (PIONEER I i II)

Odnotowano istotnie statystycznie wyższą odpowiedź kliniczną (definiowaną jako 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni) w 12 tygodniu terapii:

- w badaniu PIONEER I u 41,8% pacjentów w grupie ADA EW vs 26,0% w grupie PLC;
- w badaniu PIONEER II u 58,9% pacjentów w grupie ADA EW vs 27,6% w grupie PLC.

W badaniu PIONEER II odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA EW w porównaniu do grupy stosującej PLC w 12 tygodniu obserwacji dla punktów końcowych:

- Zmiany liczby ropni i liczby guzków zapalnych o 0, 1 lub 2 (n/N): różnica=19,5% (95% CI: 4,7; 34,2);
- $\geq 30\%$ redukcja i ≥ 1 -jednostkowa redukcja oceny bólu n/N: różnica=25,1% (95% CI: 12,7; 37,6).

Scheinfeld 2016

Zgodnie z wnioskami autorów analizy, pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego HS na początku badania charakteryzowali się wysokim poziomem odczuwanego bólu i cierpieli na objawy depresji. Leczenie adalimumabem wiązało się ze zmniejszeniem odczuwanego bólu i zmniejszeniem objawów depresji w porównaniu do wartości wyjściowej.

Bezpieczeństwo

Ingram 2015

Dla porównania ADA EOW vs PLC oraz ADA EW vs PLC, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- częstości występowania poważnych działań niepożądanych;
- częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- odsetka uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami.

PIONEER I i PIONEER II

W pierwszym okresie (12 tyg.) w badaniu:

- PIONEER I odnotowano:
 - jakiegokolwiek działania niepożądane u 58,6% (89/152) pacjentów w grupie PLC vs 50,3% (77/153) w grupie ADA EW. W tym poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 1,3% osób z obu grup;
 - infekcje u 28,3% (43/152) pacjentów w grupie PLC vs 24,8% (38/153) w grupie ADA EW, w tym poważne u 1 pacjenta w grupie ADA EW;
- PIONEER II odnotowano:
 - jakiegokolwiek działania niepożądane u 63,2% (103/163) pacjentów w grupie PLC oraz 57,1% (93/163) w grupie ADA EW. W tym poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 3,7% osób z grupy PLC oraz u 1,8% z grupy ADA EW;
 - infekcje u 32,5% (53/162) pacjentów w grupie PLC vs 25,2% (41/163) w grupie ADA EW, w tym poważne u 2 pacjentów w grupie PLC oraz u 1 pacjenta w grupie ADA EW.

W drugim okresie (24 tyg.) trwania badania odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 4,6% lub mniej we wszystkich grupach w obu badaniach, bez różnic istotnych statystycznie między grupami.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgonie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do działań niepożądanych adalimumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: 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, wysypka, (w tym złuszcząca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Zouboulis 2017

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 86,4% (76/88) pacjentów, poważne zdarzenia niepożądane u 13,6% (12/88); poważne infekcje u 3,4% (3/88), w tym: zapalenie płuc (n=2) i zapalenie tkanki łącznej w prawej nodze (n=1).

Według autorów publikacji profil bezpieczeństwa długotrwałej terapii ADA w tym badaniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dla adalimumabu. Nie zidentyfikowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imraldi. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję Leków na etapie rejestracji. Można zatem wnioskować, że korzyści ze stosowania produktu leczniczego Imraldi we wnioskowanym wskazaniu przeważają nad ryzykiem.

Według opinii eksperta relacje korzyści zdrowotnej do ryzyka stosowania ocenianej technologii należy ocenić jako wysoką.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących adalimumab w dawce 40 mg ze schematem leczenia aktywnego.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że badanie Scheinfeld 2016 włączone do przeglądu jest analizą *post hoc* badania randomizowanego II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (NCT00918255, Kimball 2012). Ponadto, publikacja jest skróconym raportem badania.

Efektywność technologii alternatywnych

Grant 2010

Pod koniec pierwszej fazy badania (8 tydzień), więcej pacjentów z grupy infliksymabu niż z grupy placebo wykazała 50% lub większy spadek ciężkości choroby względem wyniku wyjściowego wg skali HSSI (ang. HS Severity Index).

W analizie *post hoc* dla oceny ciężkości choroby wg HSSI odnotowano istotną statystycznie różnicę między dwiema porównywanymi grupami: 60% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu

z grupą placebo (5,6%), odpowiedziało na leczenie definiowane jako zmniejszenie ciężkości choroby o 25%-<50% w skali HSSI.

Ponadto w 8 tyg. badania w grupie przyjmującej infliksymab odnotowano istotną statystycznie i klinicznie wyższą poprawę jakości życia mierzoną w skali DLQI, VAS oraz zmniejszenie stanu zapalnego mierzonego pomiarem liczby erytrocytów i stężeniem białka C-reaktywnego w porównaniu z placebo.

Podczas badania nie zgłoszono nieoczekiwanych działań niepożądanych (DN). Większość DN związanych z podawaniem infliksymabu w pierwszej fazie (n = 15) miały charakter łagodny. Były to objawy grypopodobne, bóle mięśni, zawroty głowy i ból głowy. W grupie placebo odnotowano: nudności, objawy grypopodobne, gorączkę, zapalenie nosogardzieli i zawroty głowy.

W drugiej fazie badania reakcje na wlew wystąpiły u 22% (n = 4) pacjentów leczonych infliksymabem. Spowodowały one wycofanie 3 pacjentów z badania między 8 a 16 tyg. Jednym z poważnych DN związanych ze stosowaniem infliksymabu było wystąpienie nadciśnienia tętniczego (I faza) oraz reakcji na wlew (II faza). Oba DN spowodowały hospitalizację i wycofanie się z badania pacjentów. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń związanych z gruźlicą, podwyższonym wynikiem testu czynności wątroby lub infekcjami oportunistycznymi.

Ocena konkurencyjności cenowej

Lek Imraldi (adalimumab) jest obecnie refundowany w innych niż oceniane wskazaniach. Należy zaznaczyć, że zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Imraldi 3-miesięczna (13-tygodniowa) terapia wymaga zużycia 15 ampułkostrzykawk leku.

Według zlecenia Ministra Zdrowia cena brutto produktu leczniczego Imraldi (adalimumab) za opakowanie jednostkowe wynosi [redacted] brutto. Mając na uwadze powyższe, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Imraldi wynosi [redacted] zł netto ([redacted] zł brutto).

Koszt 3-miesięcznej terapii najtańszym lekiem zawierającym infliksimab wynosi 10 206,00 zł brutto.

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

Zgodnie z opiniami ekspertów, liczebność populacji docelowej może wynieść od 50 do 1000 osób.

Koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych lekiem Imraldi (adalimumab) w ramach RDTL u 50 pacjentów wyniesie [redacted] mln zł, a u 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu [redacted] mln zł. Te same koszty oszacowane na podstawie ceny hurtowej Imraldi z aktualnego obwieszczenia refundacyjnego MZ wynoszą odpowiednio 0,84 i 16,82 mln zł.

Koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych najtańszym lekiem zawierającym infliksimab, w ramach RDTL u 50 pacjentów wyniesie 0,51 mln zł, a u 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu 10,2 mln zł.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem oceny wpływu na budżet są znaczne rozbieżności w ocenie wielkości populacji, co uniemożliwia wiarygodne jej wskazanie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów ze zdiagnozowanym ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych:

- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) 2015 – wytyczne europejskie;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2017 – wytyczne australijskie;

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2018 – wytyczne niemieckie;
- British Association of Dermatologists (BAD) 2018 – wytyczne brytyjskie.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu, jako terapię stosowaną w HS. W wytycznych europejskich EADV z 2015 r. i BAD z 2018 r. wskazuje się, że na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksimab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, natomiast adalimumab jest lekiem korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie infliksimabu należy zaś rozważyć po niepowodzeniu terapii adalimumabem (BAD 2018).

W wytycznych DDG 2018 wskazano na możliwość stosowania w HS o stopniu II wg Hurley między innymi adalimumabu oraz infliksimabu. Według wytycznych RACGP 2017 adalimumab powinien być stosowany w II linii leczenia – po niepowodzeniu doustnej antybiotykoterapii lub I linii u pacjentów z bardzo ciężką postacią HS w st. III w Hurley.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.274.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Imraldi (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 40 mg/0,8 ml we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 53/2020 z dnia 9 marca roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imraldi (adalimumab) we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2) oraz opracowania nr OT.422.17.2020 Imraldi (adalimumab) we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10 L73.2) Data ukończenia: 4 marca 2020 r.