



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imraldi (adalimumab)
we wskazaniu:

trądzik odwrócony (ICD-10 L73.2)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.17.2020

Data ukończenia: 4 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Samsung Bioepis NL B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Samsung Bioepis NL B.V.) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Samsung Bioepis NL B.V.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Samsung Bioepis NL B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Samsung Bioepis NL B.V.) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Samsung Bioepis NL B.V.).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2.3 Dodatkowe informacje	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	21
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Imraldi (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Produkt leczniczy Imraldi nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

Problem zdrowotny

Trądzik odwrócony (ang. *acne inversa*, 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. 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).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii prof. dr hab. Joanny Narbutt Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Z kolei według opinii dr hab.n.med Beaty Bergler-Czop Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, skutki następstw choroby mogą obejmować: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono 5 badań, w tym:

- Ingram 2015 – przegląd systematyczny w którym 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 i Miller 2011);
- Ingram 2017 – aktualizacja przeglądu systematycznego Ingram 2015. Wyniki poszerzono m.in. o dwie publikacje PIONEER I i PIONEER II, w których porównywano adalimumab 40 mg stosowany co tydzień lub co dwa tygodnie do placebo;
- PIONEER I i PIONEER II – 2 RCT III fazy, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, oceniające efektywności adalimumabu w leczeniu HS;
- Scheinfeld 2016 – analiza post hoc RCT II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (NCT00918255, Kimball 2012), której celem jest ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem;
- Zouboulis 2017 – przedłużona faza badania PIONEER I i II, której celem jest określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności adalimumabu (ADA) w umiarkowanej do ciężkiej postaci HS.

Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki z odnalezionych badań.

Ingram 2015

Adalimumab EOW vs placebo

W metaanalizie uwzględniono wyniki badań Kimball 2012 (wyniki dla ramienia przyjmującego ADA EOW i placebo) i Miller 2011, łącznie 124 pacjentom adalimumab lub placebo podawano w schemacie EOW.

Nie wykazano różnic IS w ocenie jakości życia porównania adalimumabu vs placebo dla różnicy w jakości życia mierzonego za pomocą skali DLQI [MD= -1,61 (95%CI: -3,86; 0,64)]. Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy dla II rzędowych punktów końcowych: bólu mierzonego w skali VAS, wyniku w skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólnej oceny choroby przez lekarza.

Adalimumab EW vs placebo

Przedstawiono wyniki badania Kimball 2012 dla ramienia w którym podawano adalimumab EW (n=51) vs placebo (n=51).

Adalimumab 40 mg stosowany raz na tydzień poprawił wskaźnik jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS o 4 punkty w stosunku do placebo i był to wynik istotny statystycznie (IS)

[MD= -4,00 (95%CI: (-6,49; -1,51)]. Ponadto u pacjentów stosujących adalimumab EW wykazano IS lepsze wyniki dla wszystkich II rzędowych punktów końcowych: ból mierzony w skali VAS, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza.

Ingram 2017

Praca ta stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Ingram 2015. Wyniki poszerzono m.in. o dwie publikacje PIONEER I i PIONEER II, w których porównywano adalimumab 40 mg stosowany co tydzień lub co dwa tygodnie do placebo.

Wnioski autorów badania: istnieją wysokiej jakości dowody wskazujące na korzyść stosowania adalimumabu podawanego co tydzień, podczas gdy adalimumab podawany co 2 tygodnie był nieskuteczny.

PIONEER I i PIONEER II

Odpowiedź kliniczna w tygodniu 12 terapii (50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni) była istotnie statystycznie (IS) wyższa w grupach otrzymujących adalimumab co tydzień niż w grupach placebo: [odpowiednio 41,8% vs. 26,0% w PIONEER I ($p = 0,003$) i 58,9% vs. 27,6% w PIONEER II ($P < 0,001$).

Pacjenci otrzymujący adalimumab uzyskali IS większą poprawę niż grupa placebo, wyrażoną pozostałymi punktami końcowymi (zmiana w liczbie całkowitych ropni i liczbie guzków zapalnych, redukcja bólu w stosunku do stanu wyjściowego, zmiana nasilenia choroby w skali Sartoriusa) w 12. tyg. – PIONEER II.

Stosowanie adalimumabu vs. placebo po 12 tyg. wiązało się z IS poprawą jakości życia, mierzonej za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, SF-36 (dla komponenty „sprawności fizycznej”), DLQI i HSQOL. Różnica pomiędzy adalimumabem a placebo dla komponenty „mentalnej” mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 nie była IS.

Scheinfeld 2016

Wyjściowo całkowita (średnia \pm SD) wartość bólu w skali VAS wynosiła $54,3 \pm 26,5$ mm, a u 41,8% pacjentów wynik PHQ-9 wynosił ≥ 10 . Wyjściowo ocena bólu w skali VAS (średnia \pm SD) była istotnie wyższe ($p < 0,001$) u pacjentów z wynikiem ≥ 10 w skali PHQ-9 ($63,9 \pm 23,3$) vs. < 10 pkt. w skali PHQ-9 ($47,4 \pm 26,7$).

W 16 tygodniu zaobserwowano istotne kliniczne zmniejszenie bólu u pacjentów leczonych adalimumabem 40 mg raz na tydzień, u których wyjściowy wynik w skali PHQ-9 wynosił ≥ 10 pkt. (adalimumab 40 mg raz na tydzień: 45,8%, adalimumab 40 mg co drugi tydzień: 29,4%, placebo: 23,8%) i istotne kliniczne zmniejszenie objawów depresji wyrażonej < 10 pkt. w skali PHQ-9 (adalimumab 40 mg raz na tydzień: 50,0%, adalimumab 40 mg co drugi tydzień: 37,9%, placebo: 29,6%), ale nie osiągnęło istotności statystycznej.

W przypadku pacjentów z wysokim wyjściowym bólem (\geq symetryczny wynik w skali VAS), adalimumab 40 mg podawany raz na tydzień znacznie zmniejszył objawy depresyjne w porównaniu z placebo (wyniki w skali PHQ-9: 34,03% vs. + 2,26%, $p < 0,01$).

Bezpieczeństwo stosowania

Ingram 2015

Adalimumab EOW vs placebo

Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych nie wykazała różnic IS pomiędzy adalimumabem i placebo [RR= 1,47 (95%CI: 0,26; 8,44)]. Brak było różnic IS również w częstotliwości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [RR= 4,91 (95%CI: 0,24; 99,74)]. Podobnie metaanaliza dla liczby uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami, wykazała brak różnic IS między porównywanymi grupami [RR= 1,60 (95%CI: 0,57; 4,53)].

Adalimumab EW vs placebo

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych między grupą pacjentów stosujących adalimumab i placebo [RR= 2,00 (95%CI: 0,38; 10,44)]. Nie było również różnic w częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy grupami [RR= 5,00 (95%CI: 0,25; 101,63)]. Brak było różnic IS również w odsetku uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami [RR= 0,94 (95%CI: 0,55; 1,62)].

PIONEER I i PIONEER II

Poważne zdarzenia niepożądane w pierwszym okresie (12 tyg.) trwania badania (z wyłączeniem pogorszenia choroby podstawowej) wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących adalimumab i 1,3% otrzymujących placebo w badaniu PIONEER I oraz odpowiednio 1,8% i 3,7% pacjentów w badaniu PIONEER II.

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

Zouboulis 2017

W tygodniach 120 i 168 I rzędowy punkt końcowy został osiągnięty odpowiednio u 56,8% i 52,3% pacjentów. W 72. tyg. średnia zmiana w DLQI wynosiła $-6,5 (\pm 7,90)$. Zdarzenia niepożądane (AE) 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 (1).

Podsumowanie informacji zawartych w ChPL Humira

Bardzo często ($\geq 1/10$) występujące działania niepożądane to: 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 złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

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. W związku z faktem, iż lek ten jest zarejestrowany w ww. wskazaniu można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na trądzik odwrócony (ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, Hidradenitis Suppurativa). Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu, jako leczenia biologiczne, stosowane 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).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Imraldi (adalimumab) wynosi ██████ zł brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii najtańszym lekiem zawierającym infliksimab wynosi 10 206,00 zł brutto.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych lekiem Imraldi (adalimumab) w ramach RDTL u 50 pacjentów wyniesie ██████, a u 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu ██████. Te same koszty oszacowane na podstawie ceny hurtowej Imraldi z aktualnego obwieszczenia refundacyjnego MZ wynoszą odpowiednio 0,84 i 16,82 mln zł. Wykorzystanie do oszacowań aktualnego limitu finansowania Imraldi skutkuje wartościami 0,64 i 12,81 mln zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11 lutego 2020 r., znak PLD.4530.274.2020.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imraldi (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 40 mg/0,8 ml

we wskazaniu: (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami zawartymi w zleceniu MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z trądzikiem odwróconym, u którego dotychczasowe leczenie polegało na stosowaniu antybiotykoterapii (erytromycyna, Amoksiklav, Dalacin C, Cefoxem, Cipronex, ryfampicyna, klindamycyna).

Produkt leczniczy Imraldi nie był dotychczas oceniany w Agencji.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Trądzik odwrócony (ang. *acne inversa*, 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.

Epidemiologia

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 (estymacja na podstawie European S1 guideline). Najczęściej dotyczy mężczyzn po okresie pokwitania. Średnie rozpowszechnienie waha się w różnych regionach świata, między 0,1% do 4%.

Źródło: Matusiak 2017, B. Bergler-Czop 2018.

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 psudozaskórnik. Najczęściej różne wymienione powyżej zmiany występują jednocześnie. Po drugie, zmiany muszą się znajdować przynajmniej w jednym z obszarów predylekcyjnych (pachwy, pachwiny, okolica okołodbytnicza, pośladki, u kobiet fałdy pod- i śródpiersiowe). Zmiany mogą pojawiać się 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 potwierdzają rozpoznanie HS.

Źródło: Matusiak 2017

Obraz kliniczny

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.

Źródło: Matusiak 2017

Rokowanie

Według opinii prof. dr hab. Joanny Narbutt choroba ta ma charakter przewlekły, nawrotowy. Jak podaje dr hab. n.med. Beata Bergler-Czop choroba ta przy prawidłowym leczeniu farmakologicznym daje możliwość długotrwałej remisji.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Do dnia 02 marca 2020 r. otrzymano dwie opinie eksperckie od dr hab. n. med. Beaty Bergler-Czop Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz od prof. dr hab. Joanny Narbutt Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr hab. n.med. Beata Bergler-Czop Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Przedwczesny zgon		x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Imraldi]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Imraldi (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawką a 40 mg/0,8 ml
Wnioskowane wskazanie	Trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2) Wcześniejsze leczenie: erytromycyna, Amoksiklav, Dalacin C, Cefoxem, Cipronex, ryfampicyna, klindamycyna
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> ▪ reumatoidalne zapalenie stawów; ▪ wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ▪ zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych; ▪ 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 (Hidradenitis Suppurativa, 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.
Wnioskowane dawkowanie	160 mg w 1 dniu (4×40 mg); w 15 dniu (2×40 mg), dwa tygodnie później (29. dzień) 40 mg (1×40 mg) 1 raz w tygodniu do 12. tygodnia
Droga podania	podskórna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku adalimumab we wskazaniu trądzik odwrócony (ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych), dokonano przeszukiwania w następujących bazach informacji medycznych: PubMed, Embase i Cochrane Library. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2020 r. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji.**

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci w każdym wieku, u których stwierdzono trądzik odwrócony (ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	adalimumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Jakiegokolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania randomizowane z grupą kontrolną	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w postaci abstraktu, publ kacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ingram 2015 (aktualizacja 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Wewnętrzne: brak Zewnętrzne: NIHR (National Institute for Health Research) ma największy udział w finansowaniu Cochrane Skin Group	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w leczeniu HS, u pacjentów w każdym wieku. Przegląd systematyczny, przeprowadzony z datą odcięcia 13.08.2015 r. w bazach: Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL in the Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS, przeszukano także rejestry badań klinicznych. Kryteria selekcji badań: badania RCT dla interwencji stosowanych w leczeniu HS.	<u>Kryteria włączenia:</u> Wszyscy pacjenci, niezależnie od płci, wieku, przynależności etnicznej, cierpiący na HS	<u>I rzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> Jakości życia, mierzona za pomocą zwalidowanych skal dot. dermatologii Profil bezpieczeństwa <u>II rzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> Ból mierzony w skali VAS Skale oceny HS (skala Sartoriusa lub inna dowolna) Ogólna ocena lekarz Czas trwania remisji, mierzony jako liczba dni do wystąpienia pierwszej nowej zmiany lub zaostrzenia choroby
PIONEER I PIONEER II (Kimball 2016) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Cel: ocena efektywności adalimumabu w leczeniu HS Badanie wieloośrodkowe (101 ośrodków z 14 krajów) 2 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo W pierwszym okresie (12 tyg.), pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do	<u>Kryteria włączenia:</u> Mężczyźni i kobiety, którzy nie otrzymali poprzednio leczenia anty-TNF- α , z umiarkowanym do ciężkiego HS (całkowita liczba ropni i liczba guzków zapalnych ≥ 3) na początku badania i z niewystarczającą odpowiedzią na doustne leczenie antybiotykami.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź kliniczna w 12 tyg. określona jako co najmniej 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni. <u>Pozostałe (wg rankingu autorów badania):</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>adalimumabu (40 mg / tyg.) lub do placebo.</p> <p>W drugim okresie (24 tyg.) pacjenci, którzy otrzymywali w pierwszym okresie adalimumab, zostali ponownie losowo przydzieleni do adalimumabu (w dawce tygodniowej lub co drugi tydzień) lub do placebo.</p> <p>W badaniu PIONEER I, pacjenci otrzymujący doustne antybiotyki na HS byli proszeni o przerwanie leczenia na co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania; w badaniu PIONEER II pacjenci mogli kontynuować leczenie antybiotykami (tetracykliny) w stabilnych dawkach.</p> <p>W badaniu PIONEER I w grupie placebo po okresie I pacjentom podawano ADA EW, natomiast w badaniu PIONEER II w I i II okresie podawano placebo</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>PIONEER I: N=307 (n=154 PLC i n=153 adalimumab)</p> <p>PIONEER II: N=326 (n=163 PLC i n=163 adalimumab)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w liczbie całkowitych ropni i liczbie guzków zapalnych o 0, 1 lub 2 w 12 tyg. • Co najmniej 30% redukcja i przynajmniej 1-jednostkowa redukcja bólu w stosunku do skali wyjściowej (w skali globalnej oceny bólu skóry: 0 wskazujące na brak bólu i 10 wskazujące na najgorszy ból) • Zmodyfikowany wynik skali Sartoriusa dla nasilenia choroby • Ocena jakości życia obejmowała: Short Form-36 Health Status Survey (SF-36; PIONEER I), Dermatology Life Quality Index (DLQI)* i Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HSQOL). • Działania niepożądane
<p>Scheinfeld 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Cel: ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem.</p> <p>Badanie wieloośrodkowe.</p> <p>Analiza post hoc RCT II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (NCT00918255, Kimball 2012).</p> <p>W pierwszym okresie pacjenci byli randomizowani 1: 1 z podziałem według stadium Hurleya (I / II vs III), do grupy adalimumabu 40 mg raz na tydzień (4-15 tyg., po początkowych dawkach 160 mg w tyg. 0 i 80 mg w tyg. 2), adalimumab 40 mg co drugi tydzień (1-15 tyg., po początkowej dawce 80 mg w tyg. 0) lub placebo.</p> <p>W drugim okresie wszyscy pacjenci przez 36 tyg. otrzymywali leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień, z lub bez zwiększenia dawki do 40 mg raz na tydzień. Wyniki analizy post hoc pochodzą wyłącznie z pierwszego, randomizowanego okresu z podwójnie ślełą próbą, ponieważ w drugim okresie wszyscy pacjenci otrzymywali nieoptymalny schemat dawkowania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z umiarkowanym do ciężkiego HS, zdiagnozowanym przynajmniej 6 mies. przed przystąpieniem do badania, którzy nie otrzymali uprzednio leczenia anty-TNF-α</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N = 154</p> <p>Adalimumab: 40 mg raz na tydzień (n= 51),</p> <p>Adalimumab 40 mg co drugi tydzień (n= 52)</p> <p>Placebo (n= 51)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ból skóry oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS; 0-100 mm). • Objawy depresyjne oceniano za pomocą 9-punktowego kwestionariusza zdrowia pacjenta (PHQ-9, wyn k ≥ 10 wskazujący na depresję).

*Punkcja DLQI: 0-1 pkt. - normalna jakość życia (no effect on patient QoL); 2-5 pkt. - nieznacznie obniżona jakość życia (small effect); 6-10 pkt. - umiarkowanie obniżona jakość życia (moderate effect); 11-20 pkt. - mocno obniżona jakość życia (very large effect); 21-30 pkt. - bardzo mocno obniżona jakość życia (extremely large effect) [Załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72//2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.].

Ocenę wiarygodności badań klinicznych Kimball 2012 i Miller 2011, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook, przedstawiono za publikacją Ingram 2015.

Badanie Kimball 2012 charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. Badanie Miller 2011 charakteryzowało się niskim, niejednoznacznym lub wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Ocenę wiarygodności badań klinicznych PIONEER, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook, przedstawiono za NICE Committee Papers, wg ERG. Badania PIONEER charakteryzowały się niskim, niskim / umiarkowanym lub umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego.

Tabela 5. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne ryzyko
Kimball 2012*	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Miller 2011*	Niskie	Niejednoznaczne	Niskie	Niskie	Niskie	Niejednoznaczne	Wysokie*
PIONEER I**	Okres I (12 tyg.)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie / umiarkowane	Umiarkowane	Umiarkowane [£]
	Okres II (24 tyg.)	Umiarkowane	Niskie / umiarkowane	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Umiarkowane [£]
PIONEER II**	Okres I (12 tyg.)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie / umiarkowane	Umiarkowane	Umiarkowane [£]
	Okres II (24 tyg.)	Umiarkowane	Niskie / umiarkowane	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Umiarkowane [£]

*Źródło: Ingram 2015; **Źródło: NICE Committee Papers, wg ERG (Evidence Review Group); *W grupie otrzymującej adalimumab wyjściowy stopień zaawansowania choroby był większy; [£]Finansowane przez producenta, występowały pewne problemy z selektywnym raportowaniem.

Ograniczenia jakości badań:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących adalimumab w dawce 40 mg z schematem leczenia aktywnego.
- 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.
- Badania PIONEER I, PIONEER II oraz Scheinfeld 2016 były finansowane przez firmę AbbVie, podmiot odpowiedzialny dla leku Humira (adalimumab).

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Ingram 2015

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 i Miller 2011).

Metodyka włączonych badań dot. adalimumabu

W badaniu Kimball 2012 uczestniczyło 52 pacjentów w ramieniu adalimumabu podawanego co drugi tydzień (EOW, ang. every other week), 51 pacjentów w ramieniu adalimumabu podawanego co tydzień (EW, ang. every week) oraz 51 uczestników w grupie placebo. W badaniu porównywano adalimumab EOW lub adalimumab EW do placebo. Pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę 160 mg w tygodniu zero, dodatkową dawkę 80 mg w drugim tygodniu, a następnie 40 mg co tydzień (EW); bądź dawkę 80 mg w tygodniu zero, a następnie 40 mg co drugi tydzień (EOW) lub placebo w postaci zastrzyków. Wyniki były raportowane po 16 tygodniach terapii.

W badaniu Miller 2011 brało udział 15 uczestników w grupie adalimumabu i 6 pacjentów w grupie placebo. W badaniu porównano adalimumab w dawce 40mg podawany podskórnie EOW. Pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę 80 mg w tygodniu zero, a następnie 40 mg co drugi tydzień. Wyniki oceniano po 12 tygodniach terapii.

Do badania Miller 2011 planowano włączyć 30 pacjentów (w stosunku 2:1, ADA:PLC), jednak ze względu na datę ważności produktu leczniczego użytego w badaniu, ostatecznie włączono jedynie 15 pacjentów do ramienia adalimumabu i 6 pacjentów do ramienia placebo.

Adalimumab EOW vs placebo

W metaanalizie uwzględniono wyniki badań Kimball 2012 (wyniki dla ramienia przyjmującego ADA EOW i placebo) i Miller 2011, łącznie 124 pacjentom adalimumab lub placebo podawano w schemacie EOW.

Nie wykazano różnic IS w ocenie jakości życia porównania adalimumabu vs placebo dla różnicy w jakości życia mierzonego za pomocą skali DLQI [MD= -1,61 (95%CI: -3,86; 0,64)]. Nie wykazano także istotnej statystycznie

różnicy dla II rzędowych punktów końcowych: bólu mierzonego w skali VAS, wyniku w skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólnej oceny choroby przez lekarza.

Adalimumab EW vs placebo

Przedstawiono wyniki badania Kimball 2012 dla ramienia w którym podawano adalimumab EW (n=51) vs placebo (n=51).

Adalimumab 40 mg stosowany raz na tydzień poprawił wskaźnik jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS o 4 punkty w stosunku do placebo i był to wynik istotny statystycznie (IS) [MD= -4,00 (95%CI: (-6,49; -1,51)]. Ponadto u pacjentów stosujących adalimumab EW wykazano IS lepsze wyniki dla wszystkich II rzędowych punktów końcowych: ból mierzony w skali VAS, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza.

Wnioski autorów badania

W dowodach naukowych zawartych w przedstawionych badaniach RCT dot. leczenia HS istnieje wiele braków w wiedzy. Istnieją umiarkowanej jakości dowody dla adalimumabu, który poprawia jakość życia (skala DLQI) w dawce 40 mg podawany raz na tydzień (podwójna dawka w porównaniu do standardowej dawki stosowanej w łuszczycy). Jednak 95% przedział ufności ww. wyniku obejmuje także rozmiar efektu tylko do 1,5 punktu dla skali DLQI, który może nie mieć znaczenia klinicznego, także profil bezpieczeństwa cotygodniowego dawkowania nie został w pełni ustalony. Infliksymab także poprawia jakość życia, wynik jednak został otrzymany na podstawie umiarkowanej jakości dowodów.

Więcej badań RCT jest potrzebnych, dla większości obszarów opieki nad pacjentami cierpiącymi na HS, w szczególności dla leczenia doustnego oraz rodzaju i czasu wykonywania zabiegów chirurgicznych. Punkty końcowe powinny zostać poddane walidacji, włączając w to określenie minimalnej istotnej klinicznej różnicy dla pacjentów z HS.

Ingram 2017

Praca ta stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Ingram 2015. Wyniki poszerzono m.in. o dwie publikacje PIONEER I i PIONEER II, w których porównywano adalimumab 40 mg stosowany co tydzień lub co dwa tygodnie do placebo.

Poniżej zaprezentowano wynik metaanalizy oceny jakości życia pacjentów z HS (ocena DLQI), otrzymujących adalimumab podawany co tydzień (EW). Wynik osiągnął istotność statystyczną [MD=-2,81 (-3,67; -1,95)]. W pracy wskazano, iż różnica o 4 punkty w skali DLQI jest minimalną istotną klinicznie zmianą.

Tabela 6. Ocena jakości życia – metaanaliza badań Kimball 2012, PIONEER I i PIONEER II

Badanie	Adalimumab 40mg EW			placebo			MD (95% CI)
	średnia	SD	N	średnia	SD	N	
Kimball 2012	-6,3	6,4273	51	-2,3	6,4273	51	-4.00 (-6.49; -1.51)
PIONEER I	-5,4	5,7537	150	-2,9	5,7537	151	-2,50 (-3,80; -1,20)
PIONEER II	-5,1	5,9415	162	-2,3	5,9415	159	-2,80 (-4,10; -1,50)
Metaanaliza (Fixed Effect) badań:Kimball 2012 oraz PIONEER I i II; I ² = 0,0%							-2,81 (-3,67; -1,95)

Wnioski autorów badania

Istnieją wysokiej jakości dowody wskazujące na korzyść stosowania adalimumabu podawanego co tydzień, podczas gdy adalimumab podawany co 2 tygodnie był nieskuteczny. Umiarkowanej jakości dowody sugerują, że terapia infliksymabem przynosi korzyści. Dowody z badań RCT dla pozostałych interwencji były niskiej jakości lub było ich brak, ograniczając możliwość wnioskowania.

W ramach aktualizacji przeglądu Ingram 2015, dołączono wyniki z badania PIONEER I i PIONEER II, w których porównywano adalimumab 40mg vs placebo – wyniki przedstawiono poniżej.

PIONEER I i PIONEER II

Odpowiedź kliniczna w tygodniu 12 terapii (50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni) była istotnie statystycznie (IS) wyższa w grupach otrzymujących adalimumab co tydzień niż w grupach placebo: [odpowiednio 41,8% vs. 26,0% w PIONEER I (p = 0,003) i 58,9% vs. 27,6% w PIONEER II (P <0,001– patrz rycina 1.

Pacjenci otrzymujący adalimumab uzyskali IS większą poprawę niż grupa placebo, wyrażoną pozostałymi punktami końcowymi (zmiana w liczbie całkowitych ropni i liczbie guzków zapalnych, redukcja bólu w stosunku do stanu wyjściowego, zmiana nasilenia choroby w skali Sartoriusa) w 12. tyg. – PIONEER II – patrz tabela 7.

Stosowanie adalimumabu vs. placebo po 12 tyg. wiązało się z IS poprawą jakości życia, mierzonej za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, SF-36 (dla komponenty „sprawności fizycznej”), DLQI i HSEQOL. Różnica pomiędzy adalimumabem a placebo dla komponenty „mentalnej” mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 nie była IS – patrz tabela 8.

Wnioski autorów badania

Leczenie adalimumabem (40 mg raz na tydzień) w porównaniu z placebo powodowało IS wyższe odsetki odpowiedzi klinicznej w obu badaniach po 12 tyg. terapii. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była podobna w porównywanych grupach.

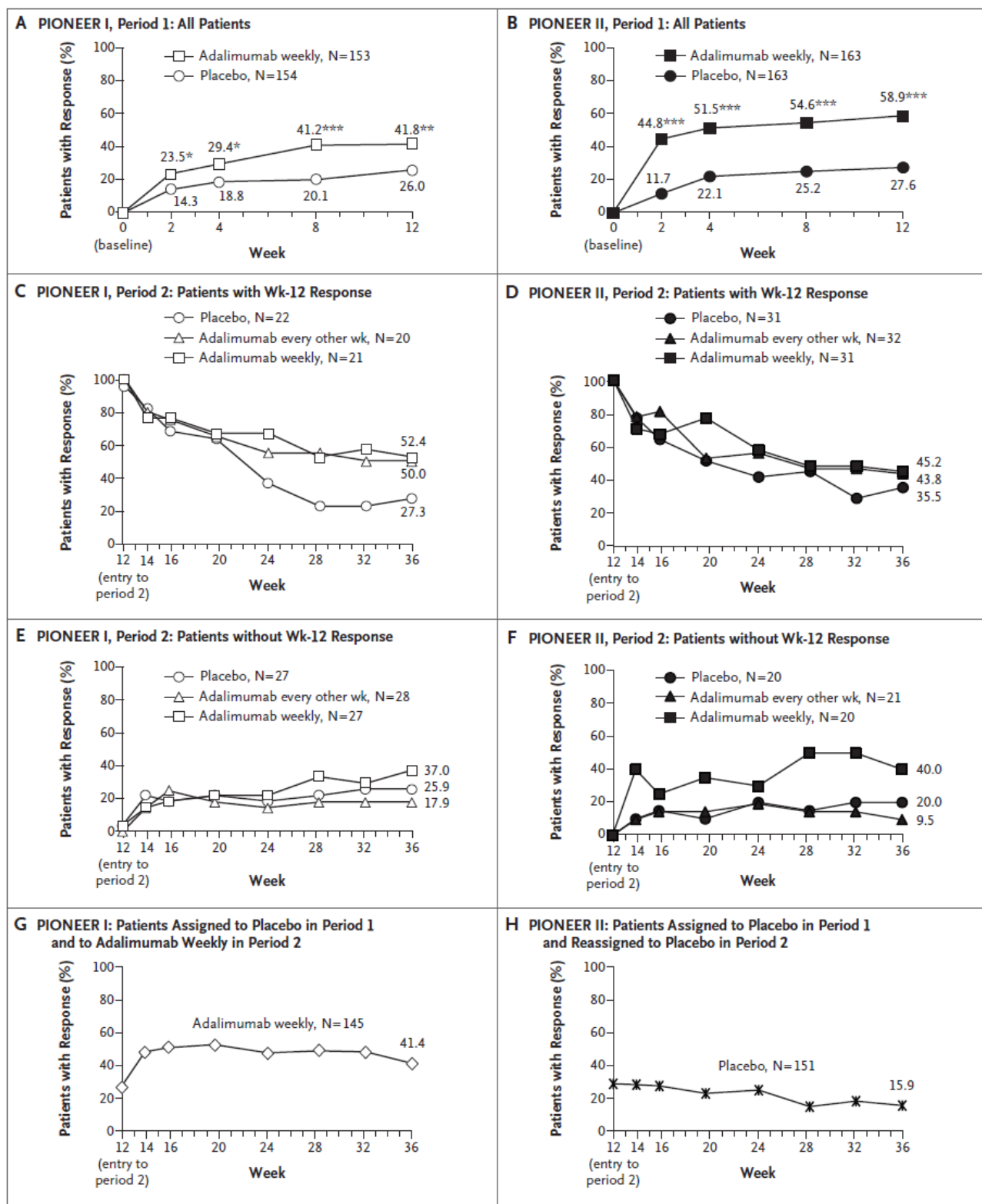
Poniżej przedstawiono wyniki zaprezentowane w publikacji Kimball 2016.

Tabela 7. Skorygowane różnice między grupami dla pozostałych punktów końcowych uporządkowane według rangi w 12. tygodniu [Kimball 2016]

Punkt końcowy	PIONEER I				PIONEER II			
	Placebo	Adalimumab EW	Różnica (95% CI)	p	Placebo	Adalimumab EW	Różnica (95% CI)	p
Całkowita liczba ropni i liczba guzków zapalnych 0,1 lub 2 n/N (%)	24/84 (28,6)	24/83 (28,9)	0,3 (-13,4;14,1)	0,96	28/87 (32,2)	44/85 (51,8)	19,5 (4,7;34,2)	0,01
≥30% redukcja i ≥1-jednostkowa redukcja oceny bólu n/N (%)	27/109 (24,8)	34/122 (27,9)	2,8 (-8,6; 14,2)	0,63	23/111 (20,7)	48/105 (45,7)	25,1 (12,7;37,6)	<0,001
Poprawa w zmodyfikowanej skali Sartoriusa								
Średnia ocena	130,5	125,8	-	-	115,2	81,4	-	-
Zmiana średniej oceny w stosunku do stanu wyjściowego	-15,7	-24,4	-8,7 (-19,7;2,4)	0,12	-9,5	-28,9	-19,4 (-28,6;-10,1)	<0,001

Tabela 8. Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, SF-36, DLQI i HSEQOL w 12. tygodniu [Kimball 2016 (appendix)]

Punkt końcowy	PIONEER I			PIONEER II		
	Placebo	Adalimumab EW*	Różnica (95% CI)	Placebo	Adalimumab EW*	Różnica (95% CI)
Odsetek pacjentów z liczbą punktów 0-1 w skali DLQI w 12. tyg. n/N (%)	2/154 (1,3)	10/153 (6,5)	5,2 (0,9; 9,6)	4/163 (2,5)	13/163 (8,0)	5,6 (0,8; 10,4)
Średnia zmiana punktacji w skali DLQI po 12 tyg.	(N=151) -2,9	(N=150) -5,4	-2,5 (-3,8, -1,1)	(N=159) -2,3	(N=162) -5,1	-2,8 (-4,1; -1,5)
Średnia zmiana punktacji w skali SF-36 po 12 tyg.						
Komponenta fizyczna	(N=142) 1,5	(N=142) 4,2	2,7 (0,8; 4,5)	-	-	-
Komponenta mentalna	(N=142) 1,3	(N=142) 2,3	0,9 (-1,1; 3,0)	-	-	-
Średnia zmiana punktacji w skali EQ-5D po 12 tyg.	-	-	-	(N=139) 0,5	(N=145) 9,2	8,7 (4,1; 13,3)



Rysunek 1. Odpowiedź kliniczna na leczenie w grupie adalimumab i placebo – badania PIONEER I i PIONEER II [Kimball 2016]

Scheinfeld 2016

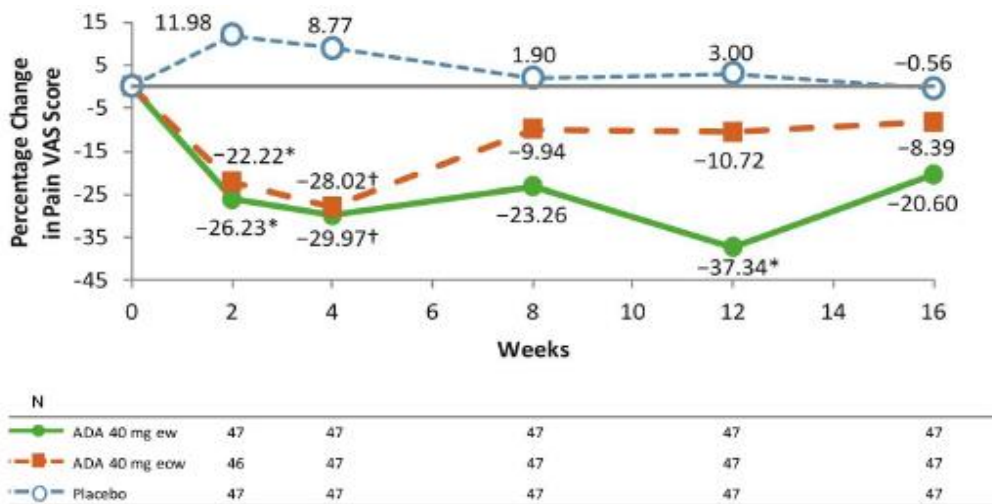
Wyjściowo całkowita (średnia ± SD) wartość bólu w skali VAS wynosiła 54,3 ± 26,5 mm, a u 41,8% pacjentów wynik PHQ-9 wynosił ≥10. Wyjściowo ocena bólu w skali VAS (średnia ± SD) była istotnie wyższe (p <0,001) u pacjentów z wynikiem ≥10 w skali PHQ-9 (63,9 ± 23,3) vs. <10 pkt. w skali PHQ-9 (47,4 ± 26,7).

W 16 tygodniu zaobserwowano istotne kliniczne zmniejszenie bólu u pacjentów leczonych adalimumabem 40 mg raz na tydzień, u których wyjściowy wynik w skali PHQ-9 wynosił ≥ 10 pkt. (adalimumab 40 mg raz na tydzień: 45,8%, adalimumab 40 mg co drugi tydzień: 29,4%, placebo: 23,8%) i istotne kliniczne zmniejszenie objawów depresji wyrażonej < 10 pkt. w skali PHQ-9 (adalimumab 40 mg raz na tydzień: 50,0%, adalimumab 40 mg co drugi tydzień: 37,9%, placebo: 29,6%), ale nie osiągnęło istotności statystycznej.

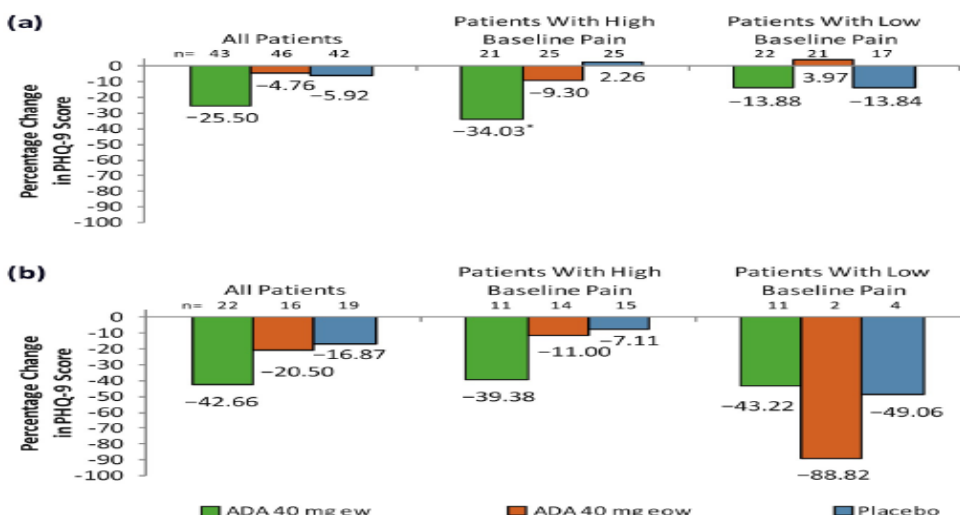
W przypadku pacjentów z wysokim wyjściowym bólem (\geq symetryczny wynik w skali VAS), adalimumab 40 mg podawany raz na tydzień znacznie zmniejszył objawy depresyjne w porównaniu z placebo (wyniki w skali PHQ-9: 34,03% vs. + 2,26%, $p < 0,01$).

Wnioski autorów badania

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.



Rysunek 2. Średnia procentowa zmiana wyniku w skali oceny bólu VAS u pacjentów z wyjściowym wynikiem ≥ 10 pkt. ADA = adalimumab; EOW = co drugi tydzień; EW = co tydzień; VAS = wizualna skala analogowa. * $P < 0,001$; † $P < 0,01$ w porównaniu z placebo. Wartości P pochodziły z analizy kowariancji z wyjściowymi warstwami Hurleya (I / II vs III) jako współzmiennnej w obrębie każdej warstwy. Podano średnią najmniejszych kwadratów [Scheinfeld 2016]



Rysunek 3. Średnia zmiana procentowa od wartości wyjściowej do 16 tygodnia w punktacji PHQ-9 w (A) całkowitej populacji i (B) pacjentów z wyjściowym PHQ-9. Wyniki ≥ 10 zgodnie z wyjściową kategorią bólu. * $P < 0,01$ w porównaniu z placebo. Wartości P pochodziły z analizy kowariancji z wyjściowymi warstwami Hurleya (I / II vs III) jako współzmiennnej w obrębie każdej warstwy. Wysoki poziom wyjściowy zdefiniowano jako wynik VAS większy lub równy wartości mediany; niski poziom wyjściowy określono jako wynik VAS mniejszy niż mediana. Podano średnią najmniejszych kwadratów [Scheinfeld 2016]

Bezpieczeństwo stosowania**Ingram 2015**Adalimumab EOW vs placebo

Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych nie wykazała różnic IS pomiędzy adalimumabem i placebo [RR= 1,47 (95%CI: 0,26; 8,44)]. Brak było różnic IS również w częstotliwości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [RR= 4,91 (95%CI: 0,24; 99,74)]. Podobnie metaanaliza dla liczby uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami, wykazała brak różnic IS między porównywanymi grupami [RR= 1,60 (95%CI: 0,57; 4,53)].

Adalimumab EW vs placebo

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych między grupą pacjentów stosujących adalimumab i placebo [RR= 2,00 (95%CI: 0,38; 10,44)]. Nie było również różnic w częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy grupami [RR= 5,00 (95%CI: 0,25; 101,63)]. Brak było różnic IS również w odsetku uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami [RR= 0,94 (95%CI: 0,55; 1,62)].

PIONEER I i PIONEER II

Poważne zdarzenia niepożądane w pierwszym okresie (12 tyg.) trwania badania (z wyłączeniem pogorszenia choroby podstawowej) wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących adalimumab i 1,3% otrzymujących placebo w badaniu PIONEER I oraz odpowiednio 1,8% i 3,7% pacjentów w badaniu PIONEER II.

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

Tabela 9. Działania niepożądane (DN) raportowane w grupie adalimumabu i placebo – badania PIONEER I i PIONEER II: n(%) [Kimball 2016]

Zmienna	PIONEER I				PIONEER II			
	Placebo (N = 152)		Adalimumab EW (N = 153)		Placebo (N = 163)		Adalimumab EW (N = 163)	
Okres 1 (12 tyg.)								
Jakiegokolwiek DN	89 (58,6)		77 (50,3)		103 (63,2)		93 (57,1)	
Ciężkie DN	2 (1,3)		2 (1,3)		6 (3,7)		3 (1,8)	
DN prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,3)		0		6 (3,7)		4 (2,5)	
Infekcje	43 (28,3)		38 (24,8)		53 (32,5)		41 (25,2)	
Poważne infekcje	0		1 (0,7)		2 (1,2)		1 (0,6)	
Nowotwór	1 (0,7)		0		0		0	
Każde zdarzenie niepożądane u ≥ 10% pacjentów								
Ból głowy	15 (9,9)		14 (9,2)		21 (12,9)		21 (12,9)	
Zapalenie nosogardzieli	16 (10,5)		9 (5,9)		10 (6,1)		9 (5,5)	
Zmienna	ADA EW (N = 145)	Placebo (N = 49)	ADA EOW (N = 48)	ADA EW (N = 48)	Placebo (N = 151)	Placebo (N = 51)	ADA EOW (N = 53)	ADA EW (N = 51)
Okres 2 (24 tyg.)								
Jakiegokolwiek DN	90 (62,1)	28 (57,1)	22 (45,8)	28 (58,3)	68 (45,0)	33 (64,7)	30 (56,6)	29 (56,9)
Ciężkie DN	3 (2,1)	0	1 (2,1)	1 (2,1)	7 (4,6)	0	2 (3,8)	2 (3,9)
DN prowadzące do przerwania leczenia	5 (3,4)	1 (2,0)	0	0	3 (2,0)	0	1 (1,9)	1 (2,0)
Infekcje	43 (29,7)	16 (32,7)	12 (25,0)	14 (29,2)	35 (23,2)	13 (25,5)	19 (35,8)	18 (35,3)
Poważne infekcje	1 (0,7)	0	0	0	2 (1,3)	0	0	1 (2,0)
Rak skóry niebędący czerniakiem	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	0

Zmienna	PIONEER I				PIONEER II			
	Placebo (N = 152)		Adalimumab EW (N = 153)		Placebo (N = 163)		Adalimumab EW (N = 163)	
Zdarzenie związane z łuszczycą	5 (3,4)	1 (2,0)	0	1 (2,1)	0	0	1 (1,9)	2 (3,9)
Zdarzenie prowadzące do zgonu	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	0
Każde zdarzenie niepożądane u ≥ 10% pacjentów								
Zapalenie nosogardzieli	11 (7,6)	9 (18,4)	1 (2,1)	3 (6,3)	5 (3,3)	1 (2,0)	3 (5,7)	3 (5,9)

EOW = co drugi tydzień; EW = co tydzień

Zouboulis 2017 (PIONEER OLE - open-label extension study)

Cel badania: Określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności adalimumabu (ADA) w umiarkowanej do ciężkiej postaci HS.

Metodyka: Przedłużona faza badania PIONEER I i II. Dotyczy wyników raportowanych do 108 tyg. od rozpoczęcia terapii. Pacjenci otrzymywali ADA 40 mg raz na tydzień. W badaniu uczestniczyło 88 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna określona jako co najmniej 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni (HiSCR).

Wyniki: W tygodniach 120 i 168 I rzędowy punkt końcowy został osiągnięty odpowiednio u 56,8% i 52,3% pacjentów. W 72. tyg. średnia zmiana w DLQI wynosiła -6,5 (± 7,90). Zdarzenia niepożądane (AE) 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 (1).

Wnioski autorów: Dane z badania potwierdzają, że u pacjentów z HS otrzymujących cotygodniowo ADA efekt leczenia utrzymywał się, co wykazano dla parametru HiSCR (osiągnięty u 52,3% pacjentów) w 168 tygodniu oraz klinicznie znaczącym spadkiem DLQI w 72 tygodniu badania. Profil bezpieczeństwa długotrwałej terapii ADA (podanie cotygoniowe) w tym badaniu był zgodny z znanym profilem bezpieczeństwa dla ADA. Nie zidentyfikowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych.

3.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią prof. dr hab. Joanny Narbutt Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii adalimumab w badaniach klinicznych wykazywał wysoką skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Konsultant Wojewódzka dr hab. n. med. Beata Bergler-Czop przyznała, iż nie miała okazji stosować adalimumabu w ww. wskazaniu (cena, dostępność), a dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z piśmiennictwa.

Informacje na podstawie ChPL

Do działań niepożądanych adalimumabu występujących bardzo często (≥1/10 przypadków) 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 wirusem 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 złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Do działań niepożądanych występujących często (≥1/100 do <1/10) należą: 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), zakażenie ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze pochwy i sromu), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiecznikowe 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, alergię (w tym alergię sezonową), hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, parastezje (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 łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, 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 częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zaburzenia gojenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Szczegółowa charakterystyka działań niepożądanych, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Imraldi została przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach Agencji rządowych nie zidentyfikowano nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Imraldi jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

- reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych (RZS);
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat;
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 6 lat i starszych;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych (ZZSK);
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych;
- łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych;
- łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych;
- łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, *acne inversa*) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS;
- 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.

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imraldi. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję Leków na etapie rejestracji. W związku z faktem, iż lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować iż korzyści ze stosowania produktu leczniczego Imraldi w niniejszych wskazaniach (w tym we wnioskowanym) przeważają nad ryzykiem.

Według opinii prof. dr hab. Joanny Narbutt relacje korzyści zdrowotnej do ryzyka stosowania ocenianej technologii należy ocenić jako wysoką.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 24.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- bazę informacji naukowej Pubmed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące jednostki chorobowej: acne inversa, hidradenitis suppurativa i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus);
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD);
- American Academy of Dermatology (AAD);
- British Association of Dermatologists (BAD);
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV);
- European Dermatology Forum (EDF);
- European HS Foundation;
- International League of Dermatological Societies (ILDS).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

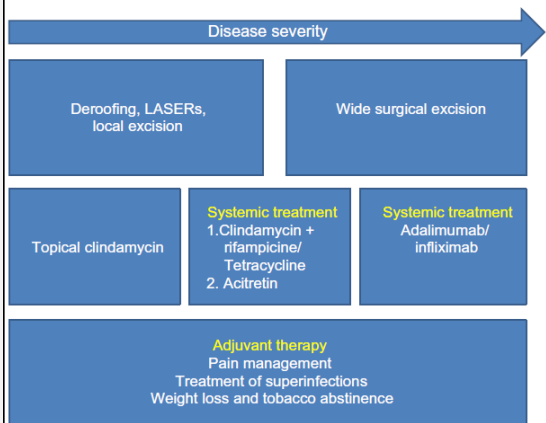
Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

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 (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS).</p> <p><u>Leczenie miejscowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nieantybiotykowe</u>: rezorcyna (nawracające zmiany st. I, II wg Hurley); adapalen, kwas azelainowy (opinie ekspertów); • <u>Antybiotykowe</u>: klindamycyna (zmiany st. I, umiarkowany st. II wg Hurley); <p><u>Leczenie systemowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antybiotykoterapia (zmiany poważne, rozsiane): tetracykliny (zmiany rozsiane st. I, umiarkowany st. II wg Hurley), klindamycyna + rifampicyna, rifampicyna + moksyflokscyna + metronidazol. <p><u>Terapia przeciwzapalna</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doogniskowe (ang. intralesional) kortykosteroidami (acetonid triamcynolonu); • Kortykosteroidy podawane systemowo (istnieją ograniczone dowody na stosowanie w leczeniu HS, rutynowe stosowanie długoterminowe nie jest obecnie zalecane). Doustny prednizolon jest zalecany w krótkotrwałej terapii ostrych zaostrzeń choroby; • Dapson (zmiany łagodne do umiarkowanych – stopień I lub II wg Hurley w II linii leczenia); • Cyklosporyna (należy stosować po niepowodzeniu standardowej terapii I, II i III linii); • Terapia hormonalna – antyandrogenowa (octan cyproteronu, estrogeny - kobiety z zaburzeniami cyklu, objawami hiperandrogenizmu oraz podwyższonym poziomem wybranych hormonów). <p><u>Leczenie biologiczne</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab; • Infliksymab. <p>Na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksymab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozostałe inhibitory TNF-α: raportowano przypadki oraz jedno badanie kliniczne, w którym stosowano etanercept; • Pozostałe leki biologiczne: raportowano przypadki stosowania ustekinumabu. <p><u>Retinoidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Izotretynoina (nie zaleca się stosowania izotretynoiny w leczeniu HS – dane literaturowe są niespójne) • Acytretyna / Etretynat (st. I lub łagodny II w Hurley, a także w stany przewlekłe z nawracającymi ropniami i/lub bliznowaceniem). <p><u>Analgetyki - leczenie przeciwbólowe</u>:</p>

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (brak dowodów klinicznych na skuteczność NLPZ w łagodzeniu stanów zapalnych u pacjentów z HS);
- Opiaty (brak dowodów klinicznych dotyczących użycia opioidów w łagodzeniu bólu u pacjentów z HS).

Inne

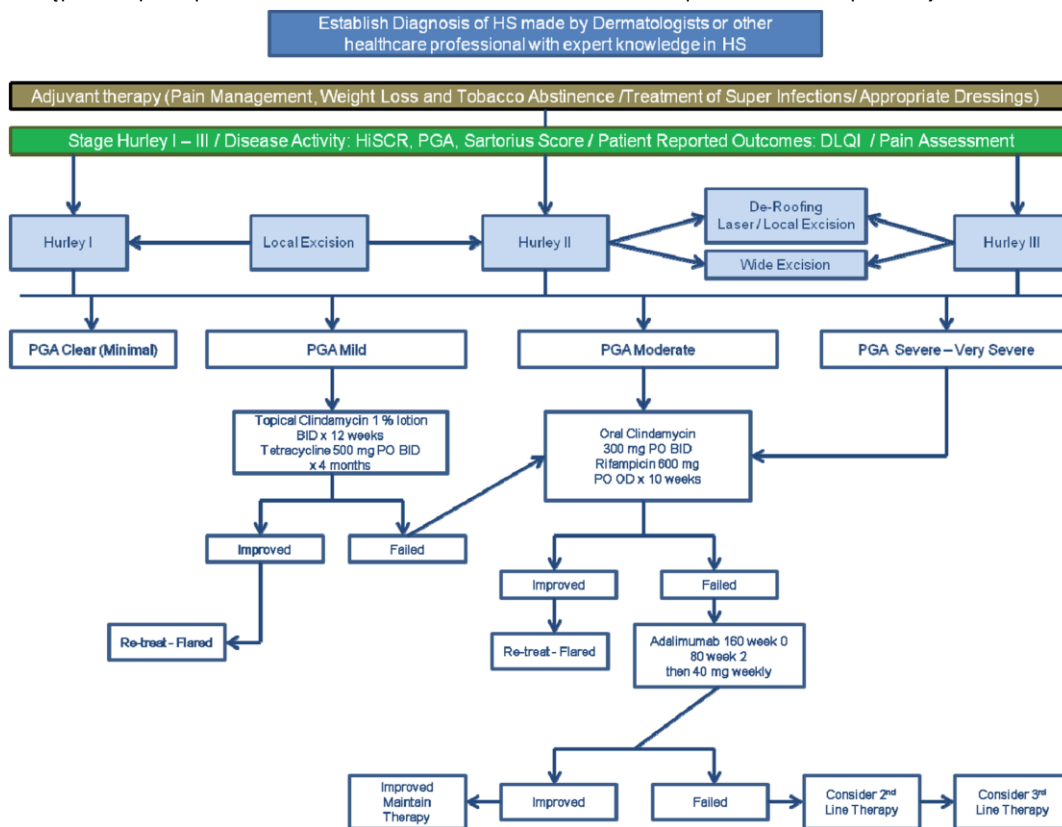
Glukonian cynku (jako terapia podtrzymująca), domięśniowe podanie gamma-globuliny (niezalecane), kolchicyna (niezalecana), terapie eksperymentalne (toksyna botulinowa), leczenie chirurgiczne, terapia laserowa.



Rekomenduje się, aby leczenie HS opierało się na subiektywnym wpływie choroby 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 obok 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 poniżej dostępne terapie w podziale na linii leczenia, stosowane w leczeniu HS przedstawione w publikacji Gulliver 2016.



I linia leczenia	II linia leczenia	III linia leczenia
Klindamycyna (miejscowo) [IIb, możliwe B]	Glukonian cynku [III, C]	Kolchicyna [IV, D]
Klindamycyna / rifampicyna (doustnie) [III, C]	Rezorcylna [III, C]	Toksyna botulinowa [IV, D]
Adalimumab (podskórnie) [Ib, A]	Iniekcje doogniskowe kortykosteroidami [IV, D]	Izotretynoina [IV, D]
Tetracyklina (doustnie) [IIb, B]	Kortykosteroidy podawane systemowo [IV, D]	Dapsone [IV, D]
	Infliksymab [Ib/IIa, B]	Cyklosporyna [IV, D]
	Acetyretyna / Etretynat [III, C]	Hormonoterapia [IV, D]

BAD 2018 Wielka Brytania	<p>Wytyczne BAD (British Association of Dermatology) dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</p> <p>W przypadku pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych i braku odpowiedzi na zalecaną antybiotykoterapię (klindamycyna 300 mg i rifampicyna 300 mg przez 10-12 tygodni), wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg tygodniowo dla osób z umiarkowaną do ciężkiej postaci HS, które nie reagują na konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe. W przypadku pacjentów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują na leczenie adalimumabem, wytyczne zalecają rozważenie stosowania infliksimabu w dawce 5mg/kg co 8 tygodni.</p>
DDG 2018 Niemcy	<p>Wytyczne dotyczą rozpoznania i leczenia chorób, 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"> • Antybiotykoterapii systemowej (klindamycyna); • Leków biologicznych (infl ksymab, adalimumab); • Leczenia chirurgicznego.
RACGP 2017 Australia	<p>Wytyczne dotyczą leczenia, monitorowania oraz chorób towarzyszących HS.</p> <p>Terapia systemowa jest zalecana w przypadku choroby o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wg skali Hurley), i dla tych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie miejscowe. Terapią pierwszej linii jest stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowo, podczas gdy terapie drugiego rzutu obejmują podawanie doustne i do zmiany glejowych kortykosteroidów, oraz leki biologiczne.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antybiotykoterapia: minocyklina, doksycyklina, klindamycyna + ryfampicyna. <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe systemowe stosowanie kortykosteroidów, podanie do zmian (gdy występuje wyniszczający ból i zaostrzenie zmian); • Leki biologiczne: inhibitory TNF-α (adalimumab lek stosowany w II linii – po niepowodzeniu doustnej antybiotykoterapii lub I linii u pacjentów z bardzo ciężką postacią HS w st. III w Hurley; infliksymab – nie jest zarejestrowany w leczeniu HS, do rozważenia po niepowodzeniu terapii adalimumabem).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na trądzik odwrócony (ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, Hidradenitis Suppurativa). Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu, jako leczenie biologiczne, stosowane 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).

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 (infliksymab, adalimumab) oraz leczenia chirurgicznego.

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.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr hab. n. med. Beata Bergler-Czop Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Ogólnie: ryfampicyna na 100% 2×300 mg, klindamycyna na 100% 3×300 mg, acyetrytyna 0,5 mg/kg/mc na 100% przez 3 miesiące. Klindamycyna żel. Interwencja chirurgiczna”	„Antybiotykoterapia: klindamycyna 2×0,3 w połączeniu z ryfampicyną 2×0,3 przez okres przynajmniej 6 miesięcy. Leczenie chirurgiczne (doszczętne wycięcie zajętego obszaru)”
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	„Wyżej wymienione metody leczenia są na 100%. Ich stosowanie off-label wynikają z rekomendacji europejskich”	„Leczenie chirurgiczne (brak ośrodków, które chcą leczyć pacjentów z tym wskazaniem)”

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr hab. n. med. Beata Bergler-Czop Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Wydaje się obecnie, że nie ma najskuteczniejszej metody farmakologicznej. Leczenie przeciwzapalne + adalimumab (jedyne zarejestrowane) podawane są w celu usunięcia zapalenia, aby móc przeprowadzić leczenie chirurgiczne”	„Leczenie chirurgiczne (brak ośrodków w Polsce, które chcą leczyć pacjentów z tym wskazaniem!)”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	„Ryfampicyna, klindamycyna, adalimumab”	„Terapia zachowawcza nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Szybkie podjęcie odpowiedniego leczenia pozwala na ograniczenie choroby, a także zmniejsza ryzyko powikłań. Leczenie chirurgiczne pozostaje leczeniem z wyboru. Poza terapią farmakologiczną (krem rezorcynowy, żel z klindamycyną, GKS, tetracyklina, doksycyklina, klindamycyna+ryfampicyna, klindamycyna+ofloksacyna, klindamycyna+rifampicyna+moksyfloksacyna, izotrynoina, acyretyna, octan cytoproteronu, dapson, glukonian cynku, adalimumab) czy chirurgiczną w każdym przypadku zalecana jest terapia adjuwantowa polegająca na redukcji masy ciała, rzuceniu palenia. Duże korzyści może przynieść także laserowe usunięcie owłosienia”

6. Konkurencyjność cenowa

Lek Imraldi (adalimumab) jest obecnie refundowany w innych niż oceniane wskazaniach. Lek posiada liczne odpowiedniki. W tabeli poniżej oszacowano koszt 16 wnioskowanych ampułkostrzykawk w różnych wariantach cenowych. Należy zaznaczyć, że zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Imraldi 3-miesięczna (13-tygodniowa) terapia wymaga zużycia 15 ampułkostrzykawk leku, ale refundowanym i zapewne najpowszechniej stosowanym opakowaniem jest Imraldi 2 amp.-strzyk. 0,8 ml, 40 mg, tj. 8 opakowań.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii może być stosowanie infliksimabu. Cena komparatora na podstawie aktualnego obwieszczenia refundacyjnego w różnych wariantach cenowych. Za raportem OT.422.14.2018 przyjęto, że w ciągu 3-miesięcznej terapii podaje się 3 dawki infliksimabu po 5 mg/kg, a masa ciała pacjenta wynosi 95,5 kg, zatem zużycie na podanie wyniesie 4 op. po 100 mg.

Tabela 12. Ceny i koszty wnioskowanego produktu leczniczego oraz komparatora

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Imraldi (adalimumab)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■ ^A	■■■■ netto ■■■■ brutto ^A
Imraldi (adalimumab)	cena hurtowa op. 2 amp.-strzyk. 0,8 ml wg według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	2 102,67	16 821,36
Imraldi (adalimumab)	limit finansowania op. 2 amp.-strzyk. 0,8 ml wg według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	1 601,32	12 810,56
Flixabi (infl ksımab)	lek wyznaczający podstawę limitu, op. 1 fio ka 100 mg, limit finansowania wg według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	986,58	11 838,96
Zessly (infl ksımab)	najtańszy lek refundowany, op. 1 fiołka 100 mg, limit finansowania wg według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	850,50	10 206,00

^A Podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%). Przyjęto, że wniosek obejmuje op. op. 2 amp.-strzyk. 0,8 ml. W pozostałych przypadkach wykorzystano ceny hurtowe brutto z Obwieszczenia MZ uwzględniające 8% VAT i 5% marżę hurtową.

Według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Imraldi (adalimumab) wynosi ■■■■ zł brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii najtańszym lekiem zawierającym infliksimab wynosi 10 206,00 zł brutto.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opinii prof. dr n. med. Joanny Narbutt, Konsultant Krajowej w dz. dermatologii i wenerologii, liczebność populacji docelowej wynosi ok. 50-70 osób. Z kolei prof. dr hab. n. med. Beata Bergler-Czop szacuje tę populację na ok. 1 000 osób. Poniżej przedstawiono oszacowania dla 50 i 1000 pacjentów.

Tabela 13. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej brutto terapii w populacji docelowej [mln PLN]	
	50 pacjentów	1 000 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■	■
cena hurtowa wg według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	0,84	16,82
limit finansowania wg według obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	0,64	12,81

Koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych lekiem Imraldi (adalimumab) w ramach RDTL u 50 pacjentów wyniesie ■, a u 1 000 pacjentów przez taki sam okres czasu ■. Te same koszty oszacowane na podstawie ceny hurtowej Imraldi z aktualnego obwieszczenia refundacyjnego MZ wynoszą odpowiednio 0,84 i 16,82 mln zł. Wykorzystanie do oszacowań aktualnego limitu finansowania Imraldi skutkuje wartościami 0,64 i 12,81 mln zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Grant 2010	Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, doubleblind, placebo-controlled crossover trial. Journal of the American Academy of Dermatology 2010;62(2):205–17.
Ingram 2015	Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD010081. DOI:10.1002/14651858.CD010081.pub2. Ingram J.R. et. al. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. British Journal of Dermatology (2016) 174: 970-978.
Ingram 2017	Ingram JR et. al. Interventions for Hidradenitis Suppurativa: Updated Summary of an Original Cochrane Review. JAMA Dermatol 2017; 153(5):458-459.
PIONEER I II (Kimball 2016)	Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Reguiai Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB: Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. New England journal of medicine 2016; 375:422-434.
Scheinfeld 2016	Scheinfeld N, Sundaram M, Teixeira H, Gu Y, Okun M: Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Dermatology online journal 2016.
Zouboulis 2017	Zouboulis C. Adalimumab efficacy in hidradenitis suppurativa patients is sustained at least three years with weekly dosing: Results from a phase 3 open-label extension study (PIONEER). JAAD 2017; 76(6) http://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)30633-3/abstract
Rekomendacje kliniczne	
BAD 2018	J.R. Ingram iD, F. Collier, D. Brown, T. Burton, J. Burton, M.F. Chin, N. Desai, T.E.E. Goodacre iD, V. Piguet iD, Pink, L.S. Exton and M.F. Mohd Mustapa. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Britih Journal of Dermatology (2019) 180, pp1009-1017.
DDG 2018	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.
EADV 2015	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.
Gulliver 2016	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.
RACGP 2017	Vekic DA, Cains GD. Hidradenitis suppurativa - Management, comorbidities and monitoring. Aust Fam Physician. 2017;46(8):584-588.
Pozostałe publikacje	
ChPL Imraldi	Charakterystyka Produktu Leczniczego http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration) https://www.fda.gov/
Matusiak 2017	Matusiak Ł, Kaszuba A, Krasowska D, Placek W, Szepietowski J. Epidemiologia hidradenitis suppurativa w Polsce na tle danych światowych. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017, 104, 377-384.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 27.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))) AND (((Review[Title/Abstract]) OR Review[Publication Type]) AND systematic[Title/Abstract])) OR (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract]) OR Meta analysis[Publication Type])) OR (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]))	27
#16	Search (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]))	13
#15	Search (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract]) OR Meta analysis[Publication Type]))	4
#14	Search (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))) AND (((Review[Title/Abstract]) OR Review[Publication Type]) AND systematic[Title/Abstract]))	12
#13	Search (control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])	3542507
#12	Search (randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]	589978
#11	Search ((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-analysis[Title/Abstract]) OR Meta analysis[Publication Type]	169439
#10	Search ((Review[Title/Abstract]) OR Review[Publication Type]) AND systematic[Title/Abstract]	198665
#9	Search (((((((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]))) AND (("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]))	215
#8	Search ("Adalimumab"[Mesh]) OR (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]	8128
#7	Search (((adalimumab[Title/Abstract]) OR D2E7 Antibody[Title/Abstract]) OR Antibody, D2E7[Title/Abstract]) OR Imraldi[Title/Abstract]	6765
#6	Search "Adalimumab"[Mesh]	5139
#4	Search ("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR ((hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract])	2608
#3	Search (hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR acne inversa[Title/Abstract]	2445
#2	Search "Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]	1672

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 27.02.2020)

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
1	suppurative hidradenitis.ab,kw,ti.	97
2	acne inversa.ab,kw,ti.	529
3	1 or 2	616
4	adalimumab.ab,kw,ti.	17923
5	(adalimumab or D2E7 Antibody or Ant body, D2E7 or Imraldi).ab,kw,ti.	17931
6	4 or 5	17931
7	3 and 6	66

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 27.02.2020)

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Hidradenitis suppurativa] explode all trees	75
2	Hidradenitis suppurativa or acne inversa	231
3	#1 or #2	231
4	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	708
5	Adalimumab or D2E7 Antibody or Imraldi: ti,ab,kw	2998
6	4 or 5	2998
7	3 and 6	96