



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Hyrimoz (adalimumab)
we wskazaniu:
hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2)

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

Nr: OT.422.58.2020

Data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sandoz GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sandoz GmbH) 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: Sandoz GmbH.

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

ADA	adalimumab
ADAew	populacja pacjentów otrzymująca adalimumab cotygodniowo w dawce
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AN	ropnie i guzki zapalne (ang. abscess and inflammatory nodule)
BSC	najlepsza opieka podtrzymująca (ang. best supportive care)
DLQI	skala oceny jakości życia Dermatology Life Quality Index
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
HiSCR	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną na leczenie w 12 tyg.
HS	hidradenitis suppurativa – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLE	Przedłużone badanie otwarte (ang. open-label extension)
PLC	placebo
PRRs	populacja z odpowiedzią lub częściową odpowiedzią na leczenie (ang. responders plus partial responders)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
r.ż.	rok życia
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2.3 Dodatkowe informacje	26
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	27
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	28
6. Konkurencyjność cenowa	33
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	35
8. Piśmiennictwo	36
9. Załączniki.....	38
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.05.2020, znak PLD.4530.1372.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 22.05.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Hyrimoz, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka z hidradenitis suppurativa od ok. 10 lat oraz chorobami współistniejącymi: padaczka typu petit mal, porażenie mózgowe dziecięce, depresja. Przebieg leczenia: klindamycyna 1000 mg/dobę z przejściową poprawą, ryfampicyna - w trakcie terapii obserwowano zaostrzenie padaczki – możliwe interakcje ryfampicyny z lekami przeciwdrgawkowymi, izotretynoina - w trakcie terapii występowało osłabienie siły mięśniowej, adalimumab - pierwsze podanie w dawce 160 mg w dwóch kolejnych dniach z poprawą kliniczną oraz dobrą tolerancją leczenia. Brak możliwości dalszego finansowania.

Dotychczas w Agencji produkty lecznicze zawierające adalimumab oceniano we wnioskowanym wskazaniu trzykrotnie. Ocenie poddawano produkty Humita i Imraldi, natomiast leku wnioskowanego Hyrimoz nie oceniano. W każdym przypadku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji opiniowali wnioski pozytywnie.

Problem zdrowotny

Hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2)

Hidradenitis suppurativa (HS, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, trądzik odwrócony) jest przewlekłą, zapalną, nawrotową, wyniszczającą dermatozą mieszków włosowych, która zwykle pojawia się po okresie dojrzewania płciowego i objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych w okolicach ciała zawierających apokrynowe gruczoły potowe, najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ankietowany przez Agencji ekspert kliniczny, prof. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant wojewódzki w dz. dermatologii i wenerologii wskazała następujące skutki następstw choroby: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- metaanaliza *Ingram 2015* oraz jej aktualizacja *Ingram 2017*
- wyniki opublikowane w pracach *Jemec 2015*, *Kimball 2018* oraz *Ryan 2018*, których nie uwzględniono we włączonej do niniejszego opracowania metaanalizie *Ingram 2017*, a odnoszą się do badań *PIONEER 1*, *PIONEER 2* oraz *NCT00918255*
- wyniki opublikowane w pracy *Zouboulis 2018* odnoszące się do przedłużonej fazy otwartej badania *PIONEER OLE* (populacja pacjentów z badań *PIONEER 1* i *PIONEER 2*)
- Badanie RCT IV fazy *SHARPS* (*NCT02808975*)
- Badanie obserwacyjne *Marasca 2019*

Metaanaliza *Ingram 2015*

W przypadku adalimumabu podawanego co 2. tydzień nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

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 innych punktów końcowych, m. in: poprawa w odczuwaniu bólu, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby (LOCF), ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza czy wynik w skali Total Work

Productivity Impairment. Nie zaobserwowano IS wzrostu poważnych działań niepożądanych czy infekcji w porównaniu z placebo.

Metaanaliza Ingram 2017

Podawanie adalimumabu 40 mg tygodniowo przyczyniło się do redukcji 2,8 punkta w skali Dermatology Life Quality Index (DLQI) w porównaniu z placebo po 12 do 16 tygodniach, różnica ta jest mniejsza niż minimalna klinicznie istotna różnica w skali DLQI wynosząca 4 punkty (Basra 2015). Nie zaobserwowano IS wzrostu poważnych działań niepożądanych (RR=2,00; [95%CI: 0,38; 10,44] czy infekcji (RR=0,94; [95%CI: 0,55; 1,62] w porównaniu z placebo.

Badania 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 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.

Badanie PIONEER OLE (Zouboulis 2018)

W badaniu PIONEER OLE (Zouboulis 2018) po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA + BSC odpowiedź HiSCR (definiowana jako przynajmniej 50% redukcja od wartości wyjściowej całkowitej ilości AN z brakiem wzrostu ropnia lub drenażu przetoki w stosunku do wartości początkowej fazy III badania) wystąpiła u 58,0% pacjentów ogółem oraz u 68,3% chorych z podgrupy PRRs. Dane dla 168 tygodni obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u pacjentów stosujących ADA + BSC – w populacji ogólnej (ADAew – adalimumab stosowany cotygodniowo) odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych, zaś w podgrupie PRR u 57,1% pacjentów. Zaostrzenie objawów choroby w populacji ADAew po 48 i 168 tyg. obserwacji wystąpiło u 11,4% oraz 18,2% pacjentów odpowiednio, a $\geq 25\%$ wzrost ilości AN miał miejsce u 17,1% oraz 13,6% pacjentów. Wynik w skali DLQI na poziomie 0 lub 1 (oznaczający brak wpływu na choroby skóry na jakość życia) osiągnęło 15,9% pacjentów po 48 tyg. oraz 14,8% pacjentów po 72 tyg. w populacji ADAew.

Według danych przedstawionych w publikacji Zouboulis 2018, u pacjentów kontynuujących stosowanie ADA cotygodniowo (ADAew) po 48 i 72 tygodniach obserwacji, średnia poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 6,8 pkt i 6,5 pkt (w populacji PRRs było to 7,6 pkt oraz 6,9 pkt odpowiednio). Natomiast poprawa w zmodyfikowanej skali Sartorius po 48 i 168 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej wyniosła 42,2 pkt i 41,5 pkt (w populacji PRRs odpowiednio było to 45,6 pkt oraz 39,8 pkt).

Procentowa poprawa w zakresie oceny nasilenia bólu skóry po 48 i 168 tygodniach obserwacji wyniosła 31,8% oraz 25,6% u pacjentów w populacji ADAew. Procentowa poprawa po 48 i 168 tygodniach w populacji ADAew wyniosła odpowiednio: w zakresie liczby AN – 45,5% oraz 32,8%, liczb wszystkich przetok – 4% oraz 25,6%, oraz liczby guzków zapalnych – 49,9% oraz 44,8%.

W publikacji Zouboulis 2018 raportowano, że średni czas ekspozycji pacjenta na leczenie ADA wynosił 2,21 roku w populacji otrzymującej cotygodniowo ADA i 2,26 roku w populacji PPR. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 76 (86,4%) pacjentów, najczęściej występowały zakażenia u 63 pacjentów (71,6%), zaostrzenie HS u 21 pacjentów (23,9%). Pozostałe raportowane w publikacji Zouboulis 2018 zdarzenia odnotowano z częstością nie większą niż 20% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (13,6%) chorych, w tym ciężkie zakażenia u 3 pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ADA wystąpiły u 13 (14,8%) pacjentów.

Badanie obserwacyjne Marasca 2019

Przy użyciu zmodyfikowanej skali Sartoriusa (MSS, ang. Modified Sartorius Scale), która jest narzędziem często używanym do oceny aktywności HS, która na podstawie liczby oraz rodzaju zmian, a także rozległości zmian chorobowych pozwala na ocenę aktywności choroby. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa o wartości 4, wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Skala ta nie ma górnej granicy. Zarówno w grupie adalimumabu jak i rifampicyny + klindamicyny stopień nasilenia choroby istotnie zmniejszył się. W grupie adalimumabu średnia wartość MMS zmniejszyła się o 35,07 ($p < 0,0001$),

a w grupie rifampicyny+klindamicyna zmniejszyła się o 11 ($p=0,0052$). Jakość życia oceniono przy użyciu kwestionariusza HIDRADisk będącego nowym narzędziem wizualnym do oceny biopsychospołecznego obciążenia, jakie u pacjentów wywołuje HS. Z odpowiedziami wyświetlanymi graficznie przez wielokąt, HIDRADisk daje natychmiastowy obraz obciążenia chorobą, umożliwiając pacjentom i lekarzom wizualizację przebiegu choroby w czasie. Mniejszy wynik (mniejszy obszar wielokąta) to mniejsze obciążenie chorobą. Zarówno w grupie adalimumabu jak i rifampicyny + klindamicyny jakość życia pacjentów poprawiła się. W grupie adalimumabu średnia wartość HIDRADisk zmniejszyła się o 25,87 ($p<0,0001$) a w grupie rifampicyny+klindamicyna zmniejszyła się o 12,73 ($p=0,0095$). Dodatkowo z treści publikacji Marasca 2019 wynika, że 18/30 pacjentów z grupy adalimumabu uzyskało odpowiedź kliniczną na leczenie HS (HSCR), a w grupie rifampicyny+klindamicyna 10/30 pacjentów uzyskało taką odpowiedź. W badaniu Marasca 2019 zawarto informację, że żaden pacjent otrzymujący adalimumab nie miał skutków ubocznych (ang. *side effects*). Natomiast w grupie pacjentów stosujących antybiotyki (rifampicyna+klindamicyna) u 2/30 pacjentów zaobserwowano mdłości i biegunkę, jednak nie przerwali oni leczenia.

Badanie SHARPS (NCT02808975)

HiSCR zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej. W grupie ADA 47,6 % pacjentów osiągnęło HiSCR w 12 tyg. leczenia, a w grupie PLC 34,0 %. Różnica istotna statystycznie $p=0,049$. HiSCR-es w 12 tyg. leczenia zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej, z wyłączeniem miejsca operowanego. W grupie ADA 47,6 % pacjentów osiągnęło HiSCR-es w 12 tyg. leczenia, a w grupie PLC 34,0 %. Różnica istotna statystycznie $p=0,067$. HiSCR-es w 24 tyg. leczenia zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej, z wyłączeniem miejsca operowanego. W grupie ADA 51,5 % pacjentów osiągnęło HiSCR-es w 24 tyg. leczenia, a w grupie PLC 31,1 %. Różnica istotna statystycznie $p=0,003$. W grupie ADA u 68,190 % pacjentów zmniejszyła się zmiana operacyjna od początku leczenia do 12 tyg. a w grupie PLC u 26,233 % pacjentów. Różnica nieistotna statystycznie, $p=0,313$. W grupie ADA 46,3 % pacjentów, a w grupie PLC 43,7 % pacjentów wymagało mniej rozległej operacji lub nie wymagało jej wcale. Różnica nieistotna statystycznie, $p=0,746$. W badaniu SHARPS w grupie ADA zaobserwowano 2/103 zgony (1,94%), w grupie PLC nie było zgonów. W grupie ADA wystąpiło 7 ciężki zdarzeń niepożądanych obejmujących cholestazę, blastocytozę, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, bóle kończyn, nowotwór jądra oraz pęknięcie tętniaka w mózgu. Natomiast w grupie PLC zaobserwowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, zakażenie rany pooperacyjnej oraz hidradenitis (u 2 pacjentów).

Jemec 2015

Wyjściowe wyniki wg kwestionariusza TSQM we wszystkich domenach było ogólnie podobne pomiędzy osobami przydzielonymi do grupy przyjmującej adalimumab, a osobami przydzielonymi do grupy przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej adalimumab zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę po 12 tygodniach obserwacji w zakresie skuteczności (26,0 vs 12,0; $p<0,001$) oraz ogólnej satysfakcji (22,7 vs 8,9; $p<0,001$) w porównaniu do pacjentów w grupie przyjmujących placebo. U pacjentów w grupie przyjmującej adalimumab, w porównaniu do pacjentów w grupie przyjmującej placebo, raportowano istotnie statystycznie większy wynik w domenie ogólnej satysfakcji z leczenia po 12 tygodniach (61,5 vs 47,5; $p<0,001$) oraz istotnie statystycznie większą satysfakcję ze skuteczności leczenia (56,8 vs 43,1; $p<0,001$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w domenie kwestionariusza obejmującej działania niepożądane (95,1 vs 90,6; $p=0,65$). W związku z zaprojektowaniem badania, tak jak się spodziewano, nie zaobserwowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie domeny dotyczącej dogodności stosowanego leczenia. Podsumowując, pacjenci z umiarkowaną / ciężką postacią *hidradenitis suppurativa* przyjmujący adalimumab byli bardziej usatysfakcjonowani z leczenia niż pacjenci przyjmujący placebo, bez jednoczesnych różnic w odczuwaniu działań niepożądanych.

Kimball 2018

Wyjściowa wartość oceny poziomu bólu w badaniu PIONEER I wyniosła 6,0 zarówno wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania adalimumabu, jak i wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania placebo, natomiast w badaniu PIONEER II wyniosła 5,7 wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania adalimumabu oraz 6,2 wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania placebo.

Obliczono odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30%, 40% oraz 50% poprawę w zakresie odczuwanego bólu skóry, wśród pacjentów z wyjściowym poziomem bólu skóry ocenianym co najmniej na „3”. Odsetki te były

istotnie statystycznie większe wśród pacjentów przyjmujących ADA, w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC, dla każdej z wizyt kontrolnych, w obu badaniach, z wyjątkiem 30% i 50% poprawy w 12 tygodniu obserwacji w badaniu PIONEER I. Analiza odsetka pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w zakresie odczuwanego bólu skóry, z zastosowaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów wykazała wpływ leczenia na poprawę w zakresie odczuwanego bólu skóry w obu badaniach: PIONEER I (40,3% w grupie stosującej adalimumab vs 24,9% w grupie stosującej placebo; OR=2,03; p=0,004) oraz PIONEER II (61,2% w grupie stosującej adalimumab vs 24,8% w grupie stosującej placebo; OR=4,78; p<0,001). Średnia zmiana odczuwania bólu skóry od początku trwania badania, mierzona za pomocą PGA-SP, była istotnie statystycznie niższa w każdym z punktów czasowych w grupie osób otrzymujących adalimumab, w porównaniu do grupy osób otrzymujących placebo. Również odsetek czasu badania z 30% lub większą poprawą w zakresie odczuwania bólu skóry był istotnie statystycznie większy w grupie osób przyjmujących adalimumab w porównaniu do grupy osób przyjmujących placebo (41,66% vs 27,11% w badaniu PIONEER I; p=0,0011 oraz 50,62% vs 25,34% w badaniu PIONEER II; p<0,0001).

Ryan 2018

W czasie trwania randomizowane badania klinicznego II fazy częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie osób przyjmujących adalimumab, w porównaniu do grupy osób przyjmujących placebo, ale była podobna pomiędzy obiema grupami przyjmującymi adalimumab (ADA EW vs ADA EOW). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz infekcji była podobna pomiędzy obiema grupami przyjmującymi adalimumab (ADA EW vs ADA EOW). Poważne infekcje obejmowały jedno zdarzenie w grupie ADA EOW oraz dwa zdarzenia w grupie ADA EW. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu ani gruźlicy, czy też infekcji oportunistycznej. U jednej osoby w grupie ADA EW odnotowano nowotwór strun głosowych. Odnotowano również 2 przypadki nowozdiagnozowanej/zaostżenia łuszczycy w grupie przyjmującej placebo, podczas gdy nie odnotowano takich przypadków wśród osób przyjmujących adalimumab. Zdarzenia niepożądane w miejscu podania leku występowały częściej wśród pacjentów z grupy ADA EW w porównaniu do pacjentów z grupy ADA EOW, nie mniej jednak 8 z 11 zdarzeń w grupie ADA EW dotyczyły jednego pacjenta. Metaanaliza wyników z dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy wykazała, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w Okresie B była podobna we wszystkich trzech grupach. Poważne zdarzenia niepożądane były częstsze w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab (ADA EOW oraz ADA EW) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia występowały z podobną częstością we wszystkich trzech grupach. Wskaźnik infekcji w grupach przyjmujących adalimumab był podobny (ADA EW vs ADA EOW). Nie odnotowano żadnych przypadków infekcji oportunistycznych, czy też gruźlicy, natomiast w grupie ADA EOW odnotowano jeden przypadek nieczerniakowatego raka skóry. Odnotowano również 3 przypadki nowozdiagnozowanej/zaostżenia łuszczycy w grupie ADA EW, w porównaniu do 1 przypadku w grupie ADA EOW oraz 1 przypadku w grupie PLC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu podania była podobna pomiędzy trzema porównywanymi grupami.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „Zdecydowaną korzyścią zdrowotną jest redukcja liczby guzków i ropni o 50% i brak pojawienia się nowych oraz redukcją bólu o 30% w skali VAS, a także powrót pacjentów do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Ryzyko standardowe jak przy leczeniu anty TNF alfa. Doświadczenie własne i literatura” (źródła podane w opinii eksperta).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Z analizy odnalezionych wytycznych i opinii eksperta klinicznego można wywnioskować, że ewentualnym komparatorem mógłby być infliksymab. Skuteczność infliksymabu oceniano w badaniu RCT w porównaniu do placebo. Zaobserwowano tam w grupie infliksymabu m. in. poprawę w przedziale 25–50% dotyczącą liczby guzków w porównaniu do placebo.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 12 tygodni terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest infliksymab. Koszt 12 tygodni terapii najtańszym lekiem wynosi: 2 551,5 PLN. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 12 tygodni wyniesie: [REDAKTOWANE] brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z wniosku lub [REDAKTOWANE] brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z aktualnego Obwieszczenia MZ.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.05.2020, znak PLD.4530.1372.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 22.05.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Hyrimoz, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka z hidradenitis suppurativa od ok. 10 lat oraz chorobami współistniejącymi: padaczka typu *petit mal*, porażenie mózgowe dziecięce, depresja. Przebieg leczenia: klindamycyna 1000 mg/dobę z przejściową poprawą, ryfampicyna - w trakcie terapii obserwowano zaostrzenie padaczki – możliwe interakcje ryfampicyny z lekami przeciwdrgawkowymi, izotretynoina - w trakcie terapii występowało osłabienie siły mięśniowej, adalimumab - pierwsze podanie w dawce 160 mg w dwóch kolejnych dniach z poprawą kliniczną oraz dobrą tolerancją leczenia. Brak możliwości dalszego finansowania.

Dotychczas w Agencji produkty lecznicze zawierające adalimumab oceniano we wnioskowanym wskazaniu trzykrotnie. Ocenie poddawano produkty Humira i Imraldi, natomiast leku wnioskowanego Hyrimoz nie oceniano.

Zlecenie 40/2020

Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2020 z dnia 9 marca 2020 roku

Rada Przejrzystości **uważa za zasadne finansowanie** ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imraldi (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka a 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2).

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/040/ORP/u_10_76_200309_o_53_imraldi_adalimumab_rdtl_zacz.pdf

Opinia nr 26/2020 z dnia 12 marca 2020 r.

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.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/040/REK/Rdtl_26_2020_Imraldi.pdf

Zlecenie 156/2019

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2019 z dnia 30 września 2019 roku

Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, EAN: 05909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/SRP/U_39_391_190930_s_84_Humira_adalimumab_w_ref_zacz.pdf

Rekomendacja nr 82/2019 z dnia 3 października 2019 r. Prezesa AOTMiT

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

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/REK/rp_82_2019_humira.pdf

Zlecenie 70/2018

Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2018 z dnia 7 maja 2018 r.

Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne finansowanie** ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań á 40 mg/0,8ml, we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2).

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/070/ORP/U_17_148_180507_opinia_102_Humira_RDTL.pdf

Opinia nr 16/2018 z dnia 11 maja 2018 r.

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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie zasadność finansowania** ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/070/REK/Rdtl_16_2018.pdf

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2)

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

Źródło: Matysiak 2017

Epidemiologia

W świetle najnowszych danych z piśmiennictwa USA i Europy wydaje się, że dotychczasowe szacunki dotyczące występowania HS (ok. 1%) były znacznie zawyżone. Można przypuszczać, że prawdziwa częstość występowania HS jest na poziomie $\leq 0,1\%$, zwłaszcza w krajach europejskich. Oszacowana na podstawie danych z NFZ częstość występowania HS w Polsce wynosząca 0,001% pozwala uważać HS za chorobę rzadką, gdyż zgodnie z definicją zalecaną w Unii Europejskiej chorobę uznaje się za rzadką, jeśli dotyka nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Znajduje to potwierdzenie w codziennej praktyce lekarskiej, gdzie pacjentów z HS widuje się o wiele rzadziej niż pacjentów z łuszczycą, której częstość występowania ocenia się na 0,09% (Tanzania) do 11,4% (Norwegia).

Źródło: Matysiak 2017

Prof. I. Walecka-Herniczek wskazał liczbę pacjentów, u której rocznie można by było zastosować wnioskowany lek na 100 pacjentów.

Rokowanie

Choroba ma charakter przewlekły i nawrotowy.

Źródło: Matysiak 2017

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta 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 eksperta klinicznego.

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant wojewódzki w dz. dermatologii i wenerologii CSK MSWiA Warszawa
Przedwczesny zgon	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg / 0,8 ml*
Wnioskowane wskazanie	hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów • Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów • Osiowa spondyloartropatia • Łuszczycowe zapalenie stawów • Łuszczyca • Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży • Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia 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 • Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego • Zapalenie błony naczyniowej oka • Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży <p>Wskazanie zarejestrowane obejmuje wskazanie oceniane</p>
Wnioskowane dawkowanie	80 mg raz na 2 tygodnie
Droga podania	podskórna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	12 tygodni

*w piśmie zlecającym nie określono wprost dawki leku, jednak podano ją w informacjach dodatkowych dotyczących wnioskowanego leku

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących hidradenitis suppurativa wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z hidradenitis suppurativa	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)	istotne klinicznie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodne z tymi wskazanymi w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, badania post-hoc publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- metaanaliza *Ingram 2015* oraz jej aktualizacja *Ingram 2017*
- wyniki opublikowane w pracach *Jemec 2015*, *Kimball 2018* oraz *Ryan 2018*, których nie uwzględniono we włączonej do niniejszego opracowania metaanalizie *Ingram 2017*, a odnoszą się do badań PIONEER 1, PIONEER 2 oraz NCT00918255
- wyniki opublikowane w pracy *Zouboulis 2018* odnoszące się do przedłużonej fazy otwartej badania PIONEER OLE (populacja pacjentów z badań PIONEER 1 i PIONEER 2)
- Badanie RCT IV fazy SHARPS (NCT02808975)
- Badanie obserwacyjne *Marasca 2019*

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - przykładowa tabela

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.	<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 lekarza Czas trwania remisji, mierzony jako liczba dni do wystąpienia pierwszej nowej zmiany lub zaostrzenia choroby

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PIONEER OLE (Zouboulis 2018, NCT01635764)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie (prior sponsor, Abbott)</p>	<p>Kryteria selekcji badań: badania RCT dla interwencji stosowanych w leczeniu HS.</p> <p>- jednoramienne badanie otwarte III fazy, - typ hipotezy: nie dotyczy - okres obserwacji: ≥ 96 tyg. (36 tyg. W badaniu PIONEER I lub II + ≥ 60 tyg.) - interwencja: adalimumab 40 mg/tydz. +BSC - inne – badanie niekontrolowane którego pierwszorzędowym celem była ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i odpowiedzi na kontynuację leczenia ADA u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Pacjenci z badań PIONEER I lub II, (umiarkowana do ciężkiej postać HS; od 18 r.ż) którzy ukończyli etapy A i B w badaniach</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Analizowano dwie populacje w badaniu: - populacja otrzymująca leczenie ADA cotygodniowo (ADAew)- która włączała wszystkich pacjentów którzy otrzymywali ciągle cotygodniowe leczenie ADA w badaniu PIONEER I lub II oraz badaniu OLE – 88 pacjentów - populacja pacjentów z odpowiedzią, lub częściową odpowiedzią (PRRs), podgrupa pacjentów w populacji otrzymującej ADA co tydzień, które albo osiągnęły HiSCR w 12 tygodniu (odpowiedź) lub nie osiągnęły HiSCR, ale osiągnęły co najmniej 25% zmniejszenie liczby AN w stosunku do wartości wyjściowej (częściowe odpowiedzi) na koniec okresu A w badaniach PIONEER I lub II – 63 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - odpowiedź HiSCR (zdefiniowane jako przynajmniej 50% redukcja od wartości wyjściowej całkowitej ilości AN z brakiem wzrostu ropnia lub drenażu przetoki w stosunku do wartości początkowej fazy 3. badania; oceniany od 2. do 168. tyg. badania);</p> <p><u>Pozostałe:</u> - średnia poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych lub niezapalnych, ropni oraz przetok (sączących się lub nie), ilości AN w stosunku do wartości początkowej; - zaostrzenie objawów choroby; - $\geq 25\%$ wzrost ilości AN; - nasilenie bólu skóry (The Patient Global Assessment of Skin Pain, z numeryczną skalą 0-10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy możliwy ból skóry jaki można sobie wyobrazić.); - wyn k w zmodyf kowanej skali Sartorius (gdzie wyższy wynik [bez górnej granicy] wskazuje na wzrastającą ciężkość przebiegu choroby); - średnia poprawa wyniku w skali DLQI (Dermatology Life Quality Index), oraz osiągnięcie wyniku 0 lub 1 w tej skali - oceniane od 4 do 72 tyg. (upośledzenie jakości życia ocenia się w zakresie od 0 (brak upośledzenia) do 30 punktów - Obniżenie wyniku w skali DLQI oznacza poprawę); - bezpieczeństwo - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wartości badań laboratoryjnych, badania fizykalne oraz pomiary objawów życiowych; zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia zostały określone zgodnie z klasyfikacją MedDRA w wersji 19.0.</p>
<p>PIONEER I PIONEER II (Kimball 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Cel: ocena efektywności adalimumabu w leczeniu HS</p> <p>Badanie wieloośrodkowe (101 ośrodków z 14 krajów) 2 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo</p> <p>W pierwszym okresie (12 tyg.), pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do 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</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Mężczyźni i kobiety, którzy nie otrzymali poprzednio leczenia anti-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.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> PIONEER I: N=307 (n=154 PLC i n=153 adalimumab) PIONEER II: N=326 (n=163 PLC i n=163 adalimumab)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź kliniczna w 12 tyg. określona jako co najmniej 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni.</p> <p><u>Pozostałe (wg rankingu autorów badania):</u></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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>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>Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HSQOL).</p> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane
<p>NCT00918255</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Cel: ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem. Badanie wieloośrodkowe. Badanie RCT II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (NCT00918255, Kimball 2012).</p> <p>W 1. okresie pacjenci byli randomizowani 1: 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> 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> N = 154 Adalimumab: 40 mg raz na tydzień (n= 51), Adalimumab 40 mg co drugi tydzień (n= 52) 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, wynik ≥ 10 wskazujący na depresję).
<p>SHARPS (NCT02808975)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p>- badanie RCT 4 fazy, - z maskowaniem (uczestnik, opiekun, badacz, oceniający wyniki), - typ hipotezy: <i>superiority</i>, - czas trwania leczenia: 23 tygodnie, - <u>interwencje:</u> Grupa ADA – adalimumab (4x 40 mg w .1 tyg., 2x 40 mg w .2 tyg., 1x 40 mg od .4 do .23 tyg.) Grupa PLC – placebo (taki sam schemat jak dla ADA)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18 – 65 lat; Pacjenci ze zmianami skórnymi, które wskazują na HS przez co najmniej 1 rok (365 dni) przed wizytą początkową; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną na leczenie w 12 tyg. leczenia (HiSCR)</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR-es w 12 tyg. leczenia (definiowany jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej, z wyłączeniem miejsca operowanego);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z co najmniej 3 odrębnymi obszarami związanymi ze zmianami zapalnymi (zwanymi również „aktywnymi”) HS; plus 1 obszar pachowy lub 1 obszar pachwinowy (ograniczony do fałdu pachwinowo-krętego i przyległych obszarów), który wymaga wycięcia chirurgicznego, i co najmniej 1 z innych dotkniętych obszarów HS (np. przeciwległy obszar pachwinowy, pośladki, obszar śródstopny) oceniony jako wg Hurley jako stopień II lub III; Pacjenci z całkowitą liczbą ropni i guzków zapalnych ≥ 3 w miejscach niechirurgicznych podczas wizyty początkowej; Miejsce operowane musi zawierać co najmniej 1 aktywną zmianę HS; Miejsce operowane musi wymagać operacji i być wystarczająco duże. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie 206 pacjentów Grupa A: 103 pacjentów Grupa B: 103 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR-es w 24 tyg. leczenia (definiowany jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej, z wyłączeniem miejsca operowanego) Procentowa zmiana powierzchni miejsca operowanego od początku leczenia do 12 tyg. Odsetek pacjentów w 12 tyg. leczenia wymagających mniej rozległej operacji niż plan chirurgiczny ustalony na początku lub brak operacji.
Marasca 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	- jednoośrodkowe, - retrospektywne, - okres obserwacji: 10 tygodni, - <u>interwencje:</u> Grupa ADA – adalimumab (160 mg przez 7 dni, 80 mg w tyg. 2, 40 mg w tyg. 4 i następnie 40 mg tygodniowo) Grupa B – antybiotyki (rifampicyna w dawce 300mg 2 razy dziennie + klindamycyna 300 mg 2 razy dziennie)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klinicznie potwierdzony umiarkowany do ciężkiego HS u pacjentów w wieku ≥ 18 r. ż.; Pacjenci z co najmniej 6-miesięcznym rozpoznaniem HS. <p><u>Liczba pacjentów</u> Łącznie 60 pacjentów Grupa ADA: 30 pacjentów Grupa B: 30 pacjentów</p>	Ciężkość choroby i jakość życia przy użyciu zmodyfikowanej skali Sartoriusa* i kwestionariusza HIDRADisk**
<p>Skróty: ADA – adalimumab; AN – ropnie i guzki zapalne (ang. abscess and inflammatory nodule); BSC – najlepsza opieka podtrzymująca (ang. best supportive care); DLQI – skala oceny jakości życia Dermatology Life Quality Index; HiSCR – hidradenitis suppurativa z odpowiedzią kliniczną (ang. hidradenitis suppurativa clinical response); HS - hidradenitis suppurativa; OLE – ang. open-label extension; PLC – placebo; PRRs – populacja z odpowiedzią lub częściową odpowiedzią na leczenie (ang. responders plus partial responders); r. ż. – rok życia</p> <p>*zmodyfikowana skala Sartoriusa (MSS, ang. <i>Modified Sartorius Scale</i>) jest narzędziem często używanym do oceny aktywności HS, która na podstawie liczby oraz rodzaju zmian, a także rozległości zmian chorobowych pozwala na ocenę aktywności choroby. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa o wartości 4, wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Skala ta nie ma górnej granicy [Kimball 2012, Kimball 2016b]</p> <p>**kwestionariusz Hidradisk to nowe narzędzie wizualne do oceny biopsychospołecznego obciążenia, jakie u pacjentów wywołuje HS. Z odpowiedziami wyświetlanymi graficznie przez wielokąt, HIDRADisk daje natychmiastowy obraz obciążenia chorobą, umożliwiając pacjentom i lekarzom wizualizację przebiegu choroby w czasie. Mniejszy wynik (mniejszy obszar wielokąta) to mniejsze obciążenie chorobą. [Chiricozzi 2019, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15122 (dostęp: 05.06.2020)]</p> <p># punktacja 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.].</p>			

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Metaanalizy Ingram 2015 i Ingram 2017

Do metaanalizy *Ingram 2015* włączono 2 badania RCT, gdzie stosowano dawkowanie 40 mg adalimumabu co dwa tygodnie w porównaniu do placebo: Miller 2011 i Kimball 2012, natomiast do aktualizacji *Ingram 2017* włączono dodatkowo 3 badania, gdzie stosowano dawkowanie 40 mg adalimumabu co jeden tydzień w porównaniu do placebo: PIONEER 1 (publikacja Kimball 2016), PIONEER 2 (publikacja Kimball 2016) i Kimball 2012.

Wyniki z przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 5. Wyniki dla adalimumabu podawanego co 2. tydzień vs placebo (Ingram 2015)

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Parametr	Wynik
Zmiana w skali DLQI (LOCF) – wartości ujemne wskazują na poprawę	2	124	MD	-1,61 [-3,86; 0,64]
Częstotliwość poważnych działań niepożądanych	2	124	RR	1,47 [0,26; 8,44]
Częstotliwość przerwania terapii	2	124	RR	4,91 [0,24; 99,74]
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi zw. z infekcją	2	124	RR	1,60 [0,57; 4,53]
Zmiana w skali bólu VAS (niższa liczba wskazuje na poprawę)	1	21	MD	-16,57 [-55,28; 22,14]
Odsetek z poprawą w odczuwaniu bólu	1	95	RR	1,34 [0,73; 2,43]
Zmiana w skali Sartoriusa (LOCF) – wyższy wynik związany z ostrzejszą postacią choroby	2	124	SMD	-0,42 [-1,22; 0,37]
Ogólna ocena wg lekarza (Physician Global Assessment) – zmiana o co najmniej 2 stopnie w stosunku do początku	1	103	RR	2,45 [0,5; 12,07]
Total Work Productivity Impairment (TWPI) – (imputacja danych) niższa wartość wskazuje na mniejsze upośledzenie	1	103	MD	-5,4 [-14,69; 3,89]
Total Work Productivity Impairment (TWPI) – (LOCF) niższa wartość wskazuje na mniejsze upośledzenie	1	103	MD	-3,8 [-15,17; 7,57]

W przypadku adalimumabu podawanego co 2. tydzień nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

Tabela 6. Wyniki dla adalimumabu podawanego raz w tygodniu vs placebo (Ingram 2015)

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Parametr	Wynik
Zmiana w skali DLQI (imputacja danych) – wartości ujemne wskazują na poprawę	1	102	MD	-4 [-6,49; -1,51]
Zmiana w skali DLQI (LOCF) – wartości ujemne wskazują na poprawę	1	102	MD	-4,1 [-6,59; -1,61]
Częstotliwość poważnych działań niepożądanych	1	102	RR	2 [0,38; 10,44]
Częstotliwość przerwania terapii	1	102	RR	5 [0,25; 101, 63]
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi zw. z infekcją	1	102	RR	0,94 [0,55; 1,62]
Odsetek z poprawą w odczuwaniu bólu	1	96	RR	1,77 [1,02; 3,07]
Zmiana w skali Sartoriusa (imputacja) – wyższy wynik związany z ostrzejszą postacią choroby	1	102	MD	-23 [-50,16; 4,16]
Zmiana w skali Sartoriusa (LOCF) – wyższy wynik związany z ostrzejszą postacią choroby	1	102	MD	-22,5 [-41,93; -3,07]
Ogólna ocena wg lekarza (Physician Global Assessment) – zmiana o co najmniej 2 stopnie w stosunku do początku	1	102	RR	4,5 [1,02; 19,81]
Total Work Productivity Impairment (TWPI) – (imputacja danych) niższa wartość wskazuje na mniejsze upośledzenie	1	102	MD	-19,5 [-30,07; -8,93]
Total Work Productivity Impairment (TWPI) – (LOCF) niższa wartość wskazuje na mniejsze upośledzenie	1	102	MD	-20,3 [-32,51; -8,09]

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 innych punktów końcowych, m. in: poprawa w odczuwaniu bólu, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby (LOCF), ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza czy wynik w skali Total Work Productivity Impairment. Nie zaobserwowano IS wzrostu poważnych działań niepożądanych czy infekcji w porównaniu z placebo.

Tabela 7. Wyniki dla adalimumabu podawanego raz w tygodniu vs placebo (Ingram 2017)

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Parametr	Wynik
Zmiana w skali DLQI (LOCF) – wartości ujemne wskazują na poprawę	3	124	MD	-2,81 [-3,67; -1,95]

Podawanie adalimumabu 40 mg tygodniowo przyczyniło się do redukcji 2,8 punkta w skali Dermatology Life Quality Index (DLQI) w porównaniu z placebo po 12 do 16 tygodniach, różnica ta jest mniejsza niż minimalna klinicznie istotna różnica w skali DLQI wynosząca 4 punkty (Basra 2015).

Nie zaobserwowano IS wzrostu poważnych działań niepożądanych (RR=2,00; [95%CI: 0,38; 10,44] czy infekcji (RR=0,94; [95%CI: 0,55; 1,62] w porównaniu z placebo.

Badania 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.

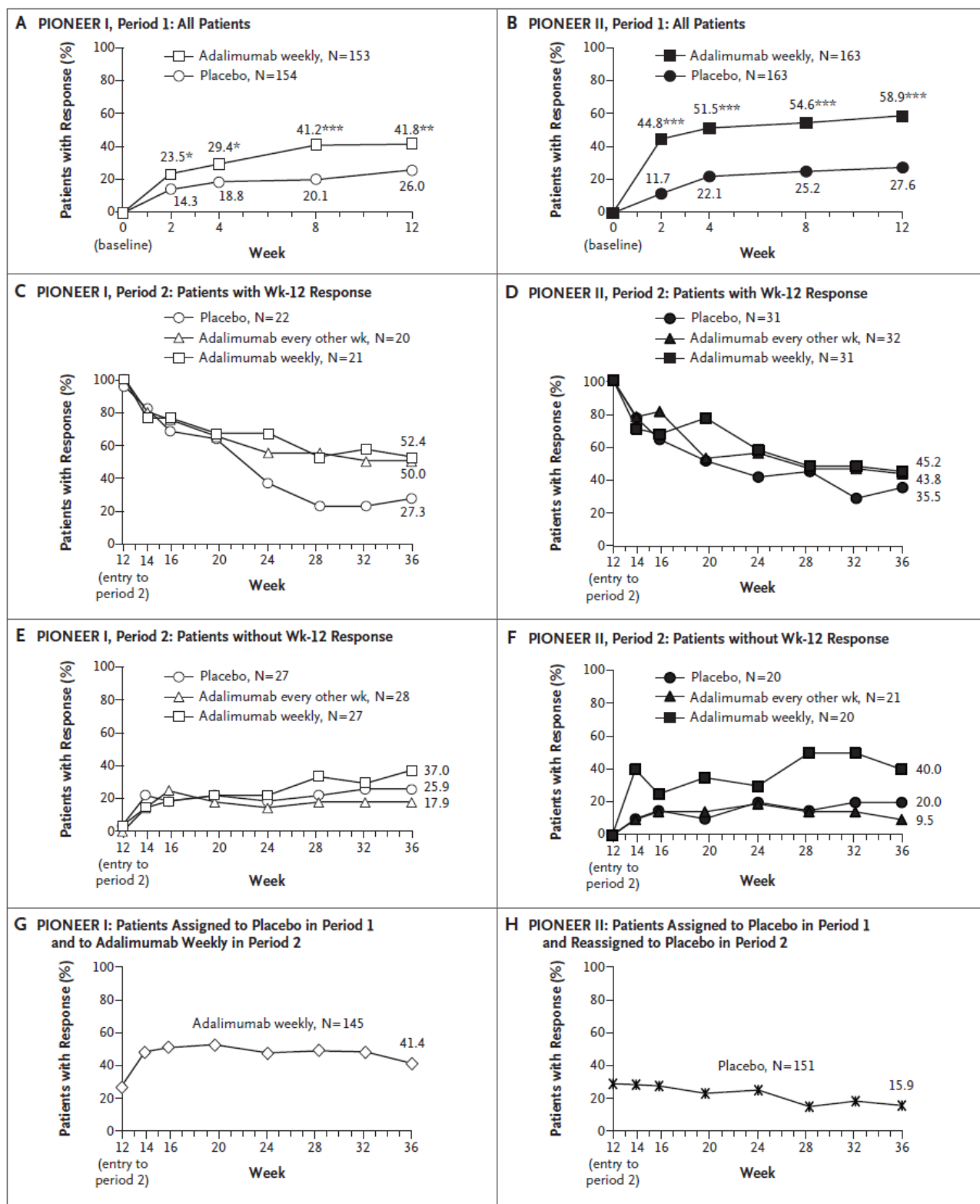
Poniżej przedstawiono wyniki zaprezentowane w publikacji Kimball 2016.

Tabela 8. 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 9. Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, SF-36, DLQI 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]

Badanie PIONEER OLE (Zouboulis 2018)

W badaniu PIONEER OLE (Zouboulis 2018) po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA + BSC odpowiedź HiSCR (definiowana jako przynajmniej 50% redukcja od wartości wyjściowej całkowitej ilości AN z brakiem wzrostu ropnia lub drenażu przetoki w stosunku do wartości początkowej fazy III badania) wystąpiła u 58,0% pacjentów ogółem oraz u 68,3% chorych z podgrupy PRRs. Dane dla 168 tygodni

obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u pacjentów stosujących ADA + BSC – w populacji ogólnej (ADAew – adalimumab stosowany cotygodniowo) odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych, zaś w podgrupie PRR u 57,1% pacjentów.

Zaostrzenie objawów choroby w populacji ADAew po 48 i 168 tyg. obserwacji wystąpiło u 11,4% oraz 18,2% pacjentów odpowiednio, a $\geq 25\%$ wzrost ilości AN miał miejsce u 17,1% oraz 13,6% pacjentów. Wynik w skali DLQI na poziomie 0 lub 1 (oznaczający brak wpływu na choroby skóry na jakość życia) osiągnęło 15,9% pacjentów po 48 tyg. oraz 14,8% pacjentów po 72 tyg. w populacji ADAew.

Szczegółowe wyniki, w tym dla populacji PRRs (z odpowiedzią lub częściową odpowiedzią na leczenie), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Częstość występowania punktów końcowych w badanej populacji PIONEER OLE (*Zouboulis 2018*)

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Podgrupa	ADA + BSC	
			%	N
Odpowiedź HiSCR	48 tyg.	ADAew	58	88
		PRRs	68,3	63
	168 tyg.	ADAew	52,3	88
		PRRs	57,1	63
Zaostrzenie objawów choroby	48 tyg.	ADAew	11,4	63
		PRRs	6,4	44
	168 tyg.	ADAew	18,2	63
		PRRs	14,3	44
Wynik DLQI na poziomie 0 lub 1 (brak wpływu choroby skóry na jakość życia)	48 tyg.	ADAew	15,9	88
		PRRs	17,5	63
	72 tyg.	ADAew	14,8	88
		PRRs	15,9	63
$\geq 25\%$ wzrost ilości AN	48 tyg.	ADAew	17,1	88
		PRRs	17,5	63
	72 tyg.	ADAew	13,6	88
		PRRs	11,1	63

Skróty: ADA – adalimumab; ADAew – populacja pacjentów otrzymująca adalimumab cotygodniowo; AN – ropnie i guzki zapalne (ang. abscess and inflammatory nodule); BSC - najlepsza opieka podtrzymująca (ang. best supportive care); DLQI – skala oceny jakości życia Dermatology Life Quality Index (upośledzenie jakości życia ocenia się w zakresie od 0 /brak upośledzenia/ do 30 punktów - obniżenie wyniku w skali DLQI oznacza poprawę); HiSCR – hidradenitis suppurativa z odpowiedzią kliniczną (ang. hidradenitis suppurativa clinical response); N – liczba pacjentów u których oceniano punkt końcowy; PRR - populacja z odpowiedzią lub częściową odpowiedzią na leczenie (ang. responders plus partial responders)

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2018*, u pacjentów kontynuujących stosowanie ADA cotygodniowo (ADAew) po 48 i 72 tygodniach obserwacji, średnia poprawa wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 6,8 pkt i 6,5 pkt (w populacji PRRs było to 7,6 pkt oraz 6,9 pkt odpowiednio). Natomiast poprawa w zmodyfikowanej skali Sartorius po 48 i 168 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej wyniosła 42,2 pkt i 41,5 pkt (w populacji PRRs odpowiednio było to 45,6 pkt oraz 39,8 pkt).

Procentowa poprawa w zakresie oceny nasilenia bólu skóry po 48 i 168 tygodniach obserwacji wyniosła 31,8% oraz 25,6% u pacjentów w populacji ADAew. Procentowa poprawa po 48 i 168 tygodniach w populacji ADAew wyniosła odpowiednio: w zakresie liczby AN – 45,5% oraz 32,8%, liczb wszystkich przetok – 4% oraz 25,6%, oraz liczby guzków zapalnych – 49,9% oraz 44,8%.

Szczegółowe wyniki, w tym dla populacji PRRs (z odpowiedzią lub częściową odpowiedzią na leczenie), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Poprawa w zakresie punktów końcowych w badanej populacji PIONEER OLE (*Zouboulis 2018*)

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Podgrupa	ADA + BSC	
			Średnia	N
Poprawa wyniku punktowego jakości życia w skali DLQI (względem początkowych wartości)	48 tyg.	ADAew	6,8	87
		PRRs	7,6	62
	72 tyg.	ADAew	6,5	87
		PRRs	6,9	62
Punktowa poprawa w zmodyfikowanej skali Sartorius* (względem początkowych wartości)	48 tyg.	ADAew	42,2	88
		PRRs	45,6	63
	168 tyg.	ADAew	41,5	88
		PRRs	39,8	63

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Podgrupa	ADA + BSC	
			Średnia	N
Poprawa procentowa w zakresie nasilenia bólu skóry (względem początkowych wartości)	48 tyg.	ADAew	31,8	63
		PRRs	43,7	44
	168 tyg.	ADAew	25,6	63
		PRRs	30,8	44
Procentowa poprawa w zakresie liczby AN (względem początkowych wartości)	48 tyg.	ADAew	45,5	88
		PRRs	56,6	63
	168 tyg.	ADAew	32,8	88
		PRRs	36,3	63
Poprawa procentowa w zakresie liczby wszystkich przetok (względem początkowych wartości)	48 tyg.	ADAew	4	80
		PRRs	18,7	55
	168 tyg.	ADAew	25,6	80
		PRRs	39,9	55
Procentowa poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych (względem początkowych wartości)	48 tyg.	ADAew	49,9	87
		PRRs	61,2	62
	168 tyg.	ADAew	44,8	87
		PRRs	49,4	62

* w skali Sartorius wyższy wynik (bez górnej granicy) wskazuje na wzrastającą ciężkość przebiegu choroby
 Skróty: ADA – adalimumab; ADAew – populacja pacjentów otrzymująca adalimumab cotygodniowo; AN – ropnie i guzki zapalne (ang. abscess and inflammatory nodule); BSC - najlepsza opieka podtrzymująca (ang. best supportive care); DLQI – skala oceny jakości życia Dermatology Life Quality Index (upośledzenie jakości życia ocenia się w zakresie od 0 /brak upośledzenia/ do 30 punktów - obniżenie wyniku w skali DLQI oznacza poprawę); N – liczba pacjentów u których oceniano punkt końcowy; PRRs - populacja z odpowiedzią lub częściową odpowiedzią na leczenie (ang. responders plus partial responders)

Bezpieczeństwo

W publikacji *Zouboulis 2018* raportowano, że średni czas ekspozycji pacjenta na leczenia ADA wynosił 2,21 roku w populacji otrzymującej cotygodniowo ADA i 2,26 roku w populacji PPR. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 76 (86,4%) pacjentów, najczęściej występowały zakażenia u 63 pacjentów (71,6%), zaostrzenie HS u 21 pacjentów (23,9%). Pozostałe raportowane w publikacji *Zouboulis 2018* zdarzenia odnotowano z częstością nie większą niż 20% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (13,6%) chorych, w tym ciężkie zakażenia u 3 pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ADA wystąpiły u 13 (14,8%) pacjentów.

Badanie obserwacyjne Marasca 2019

Ocena ciężkości choroby

Przy użyciu zmodyfikowanej skali Sartoriusa (MSS, ang. Modified Sartorius Scale), która jest narzędziem często używanym do oceny aktywności HS, która na podstawie liczby oraz rodzaju zmian, a także rozległości zmian chorobowych pozwala na ocenę aktywności choroby. Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa o wartości 4, wskazuje na chorobę o najmniejszym stopniu nasilenia, a wyższe wyniki świadczą o wzroście nasilenia choroby. Skala ta nie ma górnej granicy.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy ADA i Grupy B (rifampicyna + klindamycyna).

Tabela 12. Ocena ciężkości choroby - badanie Marasca 2019.

Grupa/parametr	Wartość początkowa (średnia wartość MMS)	Wartość w 10 tyg. leczenia (średnia wartość MMS)	p-value
Grupa ADA	74,93	39,86	p<0,0001
Grupa B (rifampicyna + klindamycyna)	68,80	57,80	0,0052

Zarówno w grupie adalimumabu jak i rifampicyny+klindamicyny stopień nasilenia choroby istotnie zmniejszył się. W grupie adalimumabu średnia wartość MMS zmniejszyła się o 35,07 (p<0,0001), a w grupie rifampicyny+klindamicyna zmniejszyła się o 11 (p=0,0052).

Ocena jakości życia

Jakość życia oceniono przy użyciu kwestionariusza HIDRADisk będącego nowym narzędziem wizualnym do oceny biopsychospołecznego obciążenia, jakie u pacjentów wywołuje HS. Z odpowiedziami wyświetlanymi

graficznie przez wielokąt, HIDRAAdisk daje natychmiastowy obraz obciążenia chorobą, umożliwiając pacjentom i lekarzom wizualizację przebiegu choroby w czasie. Mniejszy wynik (mniejszy obszar wielokąta) to mniejsze obciążenie chorobą.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy ADA i Grupy B (rifampicyna+klindamycyna).

Tabela 13. Ocena jakości życia - badanie Marasca 2019.

Grupa/parametr	Wartość początkowa (średnia wartość HIDRAAdisk)	Wartość w 10 tyg. leczenia (średnia wartość HIDRAAdisk)	p-value
Grupa ADA	77,73	51,86	p<0,0001
Grupa B (rifampicyna + klindamycyna)	74,73	62,00	0,0095

Zarówno w grupie adalimumabu jak i rifampicyny + klindamycyny jakość życia pacjentów poprawiła się. W grupie adalimumabu średnia wartość HIDRAAdisk zmniejszyła się o 25,87 (p<0,0001) a w grupie rifampicyny+klindamycyna zmniejszyła się o 12,73 (p=0,0095).

Dodatkowo z treści publikacji Marasca 2019 wynika, że 18/30 pacjentów z grupy adalimumabu uzyskało odpowiedź kliniczną na leczenie HS (HSCR), a w grupie rifampicyny+klindamycyna 10/30 pacjentów uzyskało taką odpowiedź.

Bezpieczeństwo

W badaniu Marasca 2019 zawarto informację, że żaden pacjent otrzymujący adalimumab nie miał skutków ubocznych (ang. *side effects*). Natomiast w grupie pacjentów stosujących antybiotyki (rifampicyna+klindamycyna) u 2/30 pacjentów zaobserwowano mdłości i biegunkę, jednak nie przerwali oni leczenia.

Badanie SHARPS (NCT02808975)

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną na leczenie w 12 tyg. leczenia (HiSCR)

HiSCR zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy adalimumabu i grupy placebo.

Tabela 14. Pierwszorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR w 12 tyg. leczenia – badanie SHARPS

Grupa/punkt końcowy	Grupa ADA, n=103 %, (95%CI)	Grupa PLC, n=103 %, (95%CI)	p-value
HiSCR w 12 tyg. leczenia	47,6 (37,9;57,2)	34,0 (24,8;43,1)	0,049

Skróty: HiSCR - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną na leczenie w 12 tyg.; ADA – adalimumab; PLC - placebo

W grupie ADA 47,6 % pacjentów osiągnęło HiSCR w 12 tyg. leczenia, a w grupie PLC 34,0 %. Różnica istotna statystycznie p=0,049.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR-es w 12 tyg. leczenia

HiSCR-es w 12 tyg. leczenia zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej, z wyłączeniem miejsca operowanego.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy adalimumabu i grupy placebo.

Tabela 15. Drugorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR-es w 12 tyg. leczenia – badanie SHARPS

Grupa/punkt końcowy	Grupa ADA, n=103 %, (95%CI)	Grupa PLC, n=103 %, (95%CI)	p-value
HiSCR-es w 12 tyg. leczenia	47,6 (37,9;57,2)	34,0 (24,8;43,1)	0,067

Skróty: ADA – adalimumab; PLC - placebo

W grupie ADA 47,6 % pacjentów osiągnęło HiSCR-es w 12 tyg. leczenia, a w grupie PLC 34,0 %. Różnica istotna statystycznie p=0,067.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR-es w 24 tyg. leczenia

HiSCR-es w 24 tyg. leczenia zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych bez wzrostu liczby ropni i bez wzrostu liczby drożnych przetok w stosunku do wartości początkowej, z wyłączeniem miejsca operowanego.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy adalimumabu i grupy placebo.

Tabela 16. Drugorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HiSCR-es w 24 tyg. leczenia – badanie SHARPS

Grupa/punkt końcowy	Grupa ADA, n=103 %, (95%CI)	Grupa PLC, n=103 %, (95%CI)	p-value
HiSCR-es w 24 tyg. leczenia	51,5 (41,8; 61,1)	31,1 (22,1; 40,0)	0,003
Skróty: ADA – adalimumab; PLC - placebo			

W grupie ADA 51,5 % pacjentów osiągnęło HiSCR-es w 24 tyg. leczenia, a w grupie PLC 31,1 %. Różnica istotna statystycznie p=0,003.

Procentowa zmiana powierzchni miejsca operowanego od początku leczenia do 12 tyg.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy adalimumabu i grupy placebo.

Tabela 17. Drugorzędowy punkt końcowy – procentowa zmiana powierzchni miejsca operowanego od początku leczenia do 12 tyg. leczenia – badanie SHARPS

Grupa/punkt końcowy	Grupa ADA, n=76 %, (95%CI)	Grupa PLC, n=79 %, (95%CI)	p-value
Procentowa zmiana powierzchni miejsca operowanego od początku leczenia do 12 tyg.	68,190 (8,485; 127,896)	26,233 (-31,684; 84,150)	0,313
Skróty: ADA – adalimumab; PLC - placebo			

W grupie ADA u 68,190 % pacjentów zmniejszyła się zmiana operacyjna od początku leczenia do 12 tyg. a w grupie PLC u 26,233 % pacjentów. Różnica nieistotna statystycznie, p=0,313.

Odsetek pacjentów w 12 tyg. leczenia wymagających mniej rozległej operacji niż plan chirurgiczny ustalony na początku lub brak operacji.

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy adalimumabu i grupy placebo.

Tabela 18. Drugorzędowy punkt końcowy – Odsetek pacjentów w 12 tyg. leczenia wymagających mniej rozległej operacji niż plan chirurgiczny ustalony na początku lub brak operacji – badanie SHARPS

Grupa/punkt końcowy	Grupa ADA, n=82 %, (95%CI)	Grupa PLC, n=87 %, (95%CI)	p-value
Odsetek pacjentów w 12 tyg. leczenia wymagających mniej rozległej operacji niż plan chirurgiczny ustalony na początku lub brak operacji.	46,3 (35,5; 57,1)	43,7 (33,3; 54,1)	0,746
Skróty: ADA – adalimumab; PLC - placebo			

W grupie ADA 46,3 % pacjentów, a w grupie PLC 43,7 % pacjentów wymagało mniej rozległej operacji lub nie wymagało jej wcale. Różnica nieistotna statystycznie, p=0,746.

Bezpieczeństwo

W badaniu SHARPS w grupie ADA zaobserwowano 2/103 zgony (1,94%), w grupie PLC nie było zgonów.

Poniżej przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane (AE) które wystąpiły w badanych grupach, tj. grupie ADA i grupie PLC.

Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane - badanie SHARPS.

Zdarzenie niepożądane (AE)	Adalimumab		Placebo	
	Pacjenci dotknięci AE/Pacjenci zagrożeni AE (%)	Liczba zdarzeń	Pacjenci dotknięci AE/Pacjenci zagrożeni AE (%)	Liczba zdarzeń
AE ogółem	7/103 (6,80%)		4/103 (3,88%)	
Zaburzenia funkcjonowania układu serc.-nac.	0/103 (0,00%)	0	1/103 (0,97%)	1
Cholestaza	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0
Blastocytoza	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0
Zakażenie rany pooperacyjnej	0/103 (0,00%)	0	1/103 (0,97%)	1
Zakażenie dróg oddechowych	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0

Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0
Bóle kończyn	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0
Nowotwór jądra	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0
Pęknięcie tętniaka mózgu	1/103 (0,97%)	1	0/103 (0,00%)	0
HIDRADENITIS	0/103 (0,00%)	0	2/103 (1,94%)	2
AE zostały zebrane podczas systematycznej oceny.				

W grupie ADA wystąpiło 7 ciężki zdarzeń niepożądanych obejmujących cholestazę, blastocytozę, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, bóle kończyn, nowotwór jądra oraz pęknięcie tętniaka w mózgu. Natomiast w grupie PLC zaobserwowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, zakażenie rany pooperacyjnej oraz hidradenitis (u 2 pacjentów).

Jemec 2015

Abstrakt konferencyjny zawierający uzupełnienie wyników dla randomizowanego badania klinicznego PIONEER II.

Randomizowane badanie kliniczne PIONEER II było 12 tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy (Okres A). Pacjenci byli randomizowani w schemacie 1:1 do grupy adalimumabu przyjmowanego w dawce 40 mg co tydzień od 4 tygodnia trwania badania (w tygodniu 0 pacjenci przyjęli dawkę 160 mg, a w tygodniu drugim 80 mg) lub do grupy placebo.

Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia farmakologicznego (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM) składa się z 14 pytań w 4 domenach: skuteczność (ang. *effectiveness*), działania niepożądane (ang. *side effects*), dogodność stosowania (ang. *convenience*) oraz ogólna satysfakcja (ang. *global satisfaction*). Każda z domen jest oceniana na 100-punktowej skali. Im wyższy wynik, tym większa satysfakcja z leczenia.

Wyjściowe wyniki wg kwestionariusza TSQM we wszystkich domenach było ogólnie podobne pomiędzy osobami przydzielonymi do grupy przyjmującej adalimumab, a osobami przydzielonymi do grupy przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej adalimumab zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę po 12 tygodniach obserwacji w zakresie skuteczności (26,0 vs 12,0; $p < 0,001$) oraz ogólnej satysfakcji (22,7 vs 8,9; $p < 0,001$) w porównaniu do pacjentów w grupie przyjmujących placebo. U pacjentów w grupie przyjmującej adalimumab, w porównaniu do pacjentów w grupie przyjmującej placebo, raportowano istotnie statystycznie większy wynik w domenie ogólnej satysfakcji z leczenia po 12 tygodniach (61,5 vs 47,5; $p < 0,001$) oraz istotnie statystycznie większą satysfakcję ze skuteczności leczenia (56,8 vs 43,1; $p < 0,001$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w domenie kwestionariusza obejmującej działania niepożądane (95,1 vs 90,6; $p = 0,65$). W związku z zaprojektowaniem badania, tak jak się spodziewano, nie zaobserwowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie domeny dotyczącej dogodności stosowanego leczenia. Podsumowując, pacjenci z umiarkowaną / ciężką postacią *hidradenitis suppurativa* przyjmujący adalimumab byli bardziej usatysfakcjonowani z leczenia niż pacjenci przyjmujący placebo, bez jednoczesnych różnic w odczuwaniu działań niepożądanych.

Kimball 2018

List do redakcji zawierający dodatkowe wyniki z randomizowanych badań klinicznych PIONEER I oraz PIONEER II.

Zarówno badanie PIONEER I, jak i PIONEER II były randomizowanymi badaniami klinicznymi III fazy, podwójnie zaślepionymi przeprowadzonymi w latach 2011-2014. U wszystkich 307 oraz 326 dorosłych pacjentów zdiagnozowano *hidradenitis suppurativa* o stopniu ciężkości od umiarkowanego do ciężkiego. Zostali oni przydzieleni losowo do grup tj.: adalimumab przyjmowany w dawce 40 mg raz na tydzień / 0,8 ml placebo.

W obu badaniach, od momentu rozpoczęcia, przez 12 tygodni okresu obserwacji, pacjenci codziennie oceniali poziom odczuwanego bólu skóry na 11-stopniowej skali (od „0” – brak bólu skóry do „10” – ból skóry tak duży jak można to sobie tylko wyobrazić) – ang. *Patient's Global Assessment of Skin Pain* (PGA-SP). Przed oznaczeniem bólu na skali pacjentowi wskazywano, żeby ocenił najgorszy epizod bólowy w przeciągu ostatnich 24 godzin. Dzielne oceny pacjenta agregowane były w średni, tygodniowy wynik.

Wyjściowa wartość oceny poziomu bólu w badaniu PIONEER I wyniosła 6,0 zarówno wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania adalimumabu, jak i wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania placebo, natomiast w badaniu PIONEER II wyniosła 5,7 wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania adalimumabu oraz 6,2 wśród pacjentów przydzielonych do przyjmowania placebo.

Obliczono odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30%, 40% oraz 50% poprawę w zakresie odczuwanego bólu skóry, wśród pacjentów z wyjściowym poziomem bólu skóry ocenianym co najmniej na „3”. Odsetki te były istotnie statystycznie większe wśród pacjentów przyjmujących ADA, w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC, dla każdej z wizyt kontrolnych, w obu badaniach, z wyjątkiem 30% i 50% poprawy w 12 tygodniu obserwacji w badaniu PIONEER I.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Różnica pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących adalimumab, a grupą pacjentów przyjmujących placebo według odpowiedzi związanej z odczuwaniem bólu (osoby mające wyjściowy wynik w skali PGA-SP ≥ 3)

Leczenie		n	30% poprawa w zakresie odczuwanego bólu skóry	p-wartość	40% poprawa w zakresie odczuwanego bólu skóry	p-wartość	50% poprawa w zakresie odczuwanego bólu skóry	p-wartość
Badanie PIONEER I								
2 tydz.	ADA	112	42,9	<0,001	33,0	0,002	25,0	0,005
	PLC	104	19,2		14,4		9,6	
4 tydz.	ADA	114	42,1	0,006	35,1	0,006	28,1	0,011
	PLC	104	24,0		18,3		13,5	
8 tydz.	ADA	114	43,0	0,029	34,2	0,020	27,2	0,018
	PLC	104	27,9		19,2		13,5	
12 tydz.	ADA	104	36,5	0,369	29,6	0,041	22,6	0,057
	PLC	115	29,8		17,3		12,5	
Badanie PIONEER II								
2 tydz.	ADA	105	51,4	<0,001	40,0	<0,001	31,4	<0,001
	PLC	108	19,4		11,1		6,5	
4 tydz.	ADA	105	58,1	<0,001	48,6	<0,001	38,1	<0,001
	PLC	108	20,4		11,1		5,6	
8 tydz.	ADA	105	57,1	<0,001	43,8	<0,001	31,4	<0,001
	PLC	109	23,9		14,7		8,3	
12 tydz.	ADA	105	53,3	<0,001	45,7	<0,001	35,2	<0,001
	PLC	109	22,9		17,4		8,3	

Analiza odsetka pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w zakresie odczuwanego bólu skóry, z zastosowaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów wykazała wpływ leczenia na poprawę w zakresie odczuwanego bólu skóry w obu badaniach: PIONEER I (40,3% w grupie stosującej adalimumab vs 24,9% w grupie stosującej placebo; OR=2,03; p=0,004) oraz PIONEER II (61,2% w grupie stosującej adalimumab vs 24,8% w grupie stosującej placebo; OR=4,78; p<0,001).

Średnia zmiana odczuwania bólu skóry od początku trwania badania, mierzona za pomocą PGA-SP, była istotnie statystycznie niższa w każdym z punktów czasowych w grupie osób otrzymujących adalimumab, w porównaniu do grupy osób otrzymujących placebo.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Średnia zmiana w skali PGA-SP od początku trwania badania (osoby mające wyjściowy wynik w skali PGA-SP ≥ 3)

Leczenie	Badanie PIONEER I				Badanie PIONEER II			
	n	średnia	Różnica względem tyg. 0	Różnica pomiędzy porównywanymi grupami	n	średnia	Różnica względem tyg. 0	Różnica pomiędzy porównywanymi grupami
0 tydz.*	ADA	122	6,0	-	105	5,7	-	-
	PLC	109	6,0	-				
2 tydz.	ADA	112	4,2	-1,8	105	3,7	-2,2	-1,8
	PLC	104	5,4	-0,6				
4 tydz.	ADA	114	4,2	-1,8	105	3,7	-2,2	-1,8
	PLC	104	5,3	-0,7				
8 tydz.	ADA	114	4,3	-1,6	105	3,7	-2,2	-1,7
	PLC	104	5,2	-0,8				
12 tydz.	ADA	115	4,7	-1,3	105	3,8	-2,3	-1,6
	PLC	104	5,3	-0,7				

* wartość wyjściowa, odnotowana na początku trwania badania

Również odsetek czasu badania z 30% lub większą poprawą w zakresie odczuwania bólu skóry był istotnie statystycznie większy w grupie osób przyjmujących adalimumab w porównaniu do grupy osób przyjmujących placebo (41,66% vs 27,11% w badaniu PIONEER I; $p=0,0011$ oraz 50,62% vs 25,34% w badaniu PIONEER II; $p<0,0001$).

Ryan 2018

Celem badania była ocena bezpieczeństwa podawania adalimumabu co tydzień oraz co dwa tygodnie wśród pacjentów z *hidradenitis suppurativa*, łuszczycą i chorobami niedermatologicznymi. W związku z ocenianym wskazaniem, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki jedynie dla wskazania: *hidradenitis suppurativa*.

Wyniki przedstawione w publikacji *Ryan 2018* pochodzą z randomizowanego badania klinicznego II fazy (NCT00918255) oraz dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy (PIONEER I i PIONEER II). W badaniu klinicznym II fazy pacjenci byli zrandomizowani w schemacie 1:1:1 do grup, w których przed 16 tygodni przyjmowali: placebo, adalimumab w dawce 40 mg co tydzień lub adalimumab w dawce 40 mg co dwa tygodnie. W badaniach klinicznych III fazy pacjenci z umiarkowaną / ciężką postacią *hidradenitis suppurativa* otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co tydzień lub placebo (Okres A: 12 tygodni). W Okresie B badania (trwającym kolejne 24 tygodnie), pacjenci, którzy w Okresie A przyjmowali adalimumab, zostali zrandomizowani do trzech grup: pacjenci otrzymujący adalimumab w dawce 40 mg co tydzień, pacjenci otrzymujący adalimumab w dawce 40 mg co dwa tygodnie oraz pacjenci otrzymujący placebo. Z grafu przedstawionego w publikacji *Ryan 2018* wynika, że pacjenci, którzy w Okresie A przyjmowali placebo, w Okresie B rozpoczęli przyjmowanie adalimumabu w dawce 40 mg co tydzień (badanie PIONEER I) / kontynuowali przyjmowanie placebo (badanie PIONEER II). W publikacji *Ryan 2018* korzystano z wyników Okresu B. Łącznie, dane przedstawione publikacji *Ryan 2018* dotyczą 153 pacjentów z badania II fazy oraz łącznie 300 pacjentów z Okresu B badań III fazy.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna była generalnie podobna pomiędzy pacjentami z grup: PLC (placebo), ADA EW (adalimumab w dawce 40 mg podawany co tydzień) i ADA EOW (adalimumab w dawce 40 mg podawany co dwa tygodnie), z wyjątkiem istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów rasy białej w grupie ADA EW w badaniach III fazy. Czas przyjmowania adalimumabu był podobny pomiędzy grupami w badaniu II fazy oraz w Okresie B badań III fazy pomiędzy grupami ADA EOW i PLC, podczas gdy był niewiele dłuższy w grupie ADA EW.

W czasie trwania randomizowane badania klinicznego II fazy częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie osób przyjmujących adalimumab, w porównaniu do grupy osób przyjmujących placebo, ale była podobna pomiędzy obiema grupami przyjmującymi adalimumab (ADA EW vs ADA EOW). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz infekcji była podobna pomiędzy obiema grupami przyjmującymi adalimumab (ADA EW vs ADA EOW). Poważne infekcje obejmowały jedno zdarzenie w grupie ADA EOW oraz dwa zdarzenia w grupie ADA EW. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu ani gruźlicy, czy też infekcji oportunistycznej. U jednej osoby w grupie ADA EW odnotowano nowotwór strun głosowych. Odnotowano również 2 przypadki nowozdiagnozowanej/zaostżenia łuszczycy w grupie przyjmującej placebo, podczas gdy nie odnotowano takich przypadków wśród osób przyjmujących adalimumab. Zdarzenia niepożądane w miejscu podania leku występowały częściej wśród pacjentów z grupy ADA EW w porównaniu do pacjentów z grupy ADA EOW, nie mniej jednak 8 z 11 zdarzeń w grupie ADA EW dotyczyły jednego pacjenta.

Metaanaliza wyników z dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy wykazała, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w Okresie B była podobna we wszystkich trzech grupach. Poważne zdarzenia niepożądane były częstsze w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab (ADA EOW oraz ADA EW) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia występowały z podobną częstością we wszystkich trzech grupach. Wskaźnik infekcji w grupach przyjmujących adalimumab był podobny (ADA EW vs ADA EOW). Nie odnotowano żadnych przypadków infekcji oportunistycznych, czy też gruźlicy, natomiast w grupie ADA EOW odnotowano jeden przypadek nieczerniakowatego raka skóry. Odnotowano również 3 przypadki nowozdiagnozowanej/zaostżenia łuszczycy w grupie ADA EW, w porównaniu do 1 przypadku w grupie ADA EOW oraz 1 przypadku w grupie PLC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu podania była podobna pomiędzy trzema porównywanymi grupami.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane u pacjentów z *hidradenitis suppurativa*

Punkt końcowy (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat)	Badanie II fazy			Metaanaliza 2 badań III fazy		
	PLC (n=51) 14,5 pacjento- lat	EOW (n=52) 16,2 pacjento- lat	EW (n=51) 15,0 pacjento- lat	EW/PLC (n=100) 33,1 pacjento- lat	EW/EOW (n=101) 33,1 pacjento- lat	EW/EW (n=99) 35,4 pacjento- lat
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	105 (723,1)	126 (783,6)	124 (827,2)	188 (591,2)	163 (492,4)	167 (471,8)
Poważne zdarzenie niepożądane	2 (13,8)	3 (18,5)	4 (26,7)	2 (6,3)	7 (21,1)	5 (14,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia	0	2 (12,4)	2 (13,3)	2 (6,3)	2 (6,0)	2 (5,6)
Zgon	0	0	0	0	1 (3,0)	0
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania						
Infekcje	36 (247,9)	32 (199,0)	30 (200,1)	55 (173,0)	46 (139,0)	45 (127,1)
Infekcje oportunistyczne	0	0	0	0	0	0
Poważne infekcje	0	1 (6,2)	2 (13,3)	0	0	1 (2,8)
Gruźlica	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane w miejscu podania	1 (6,9)	1 (6,2)	11 (73,4)	1 (3,1)	1 (3,0)	1 (2,8)
Zespół toczniopodobny	0	0	0	1 (3,1)	0	0
Chłoniak	0	0	0	0	0	0
Nowotwór złośliwy*	0	0	1 (6,7)	0	0	0
Nieczerniakowy rak skóry	0	0	0	0	1 (3,0)	0
Nowozdiagnozowana/zaostrożona łuszczyca	2 (13,8)	0	0	1 (3,1)	1 (3,0)	3 (8,5)
Zastoinowa niewydolność serca	0	0	0	0	1 (3,0)	0

* wykluczając chłoniaka i nieczerniakowe raki skóry w badaniu II fazy oraz wykluczając chłoniaka, nieczerniakowe raki skóry, czerniaka, białaczkę i wątrobowo-śledzionowego chłoniaka z komórek T w badaniach III fazy

Ograniczenia jakości badań:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących adalimumab w dawce 40 mg ze schematem leczenia aktywnego.
- Badania PIONEER I, PIONEER II oraz NCT00918255 były finansowane przez firmę AbbVie, podmiot odpowiedzialny dla leku Humira (adalimumab).

3.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. I. Walecka-Herniczek, ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: leczenie adalimumabem jest bardzo skuteczne w przypadku pacjentów z mocno wyrażoną komponentą zapalną. Z terapii tej nie skorzystają pacjenci ze zmianami o charakterze destrukcji tkanek, z bliznami, bez towarzyszącego stanu zapalnego. Doświadczenia własne i literatura (źródła podane w opinii eksperta).

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Hyrimoz 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).

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „Zdecydowaną korzyścią zdrowotną jest redukcja liczby guzków i ropni o 50% i brak pojawienia się nowych oraz redukcją bólu o 30% w skali VAS, a także powrót pacjentów do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Ryzyko standardowe jak przy leczeniu anty TNF alfa. Doświadczenie własne i literatura” (źródła podane w opinii eksperta).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 27.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - <https://www.ptderm.pl/>
- European Academy of Dermatology and Venereology - <https://eadv.org/>
- European Dermatology Forum – www.edf.one
- International League of Dermatological Societies - www.ilds.org
- British Association of Dermatologists – www.bad.org.uk
- American Academy of Dermatology - www.aad.org
- baza Pubmed

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BSD 2019 (Brazylia)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</p> <p><u>Krok pierwszy</u> <i>Leczenie miejscowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieantybiotykowe: rezorcyna (nawracające zmiany st. I, II wg Hurley); adapalen, kwas azelainowy, acetonid triamcynolonu; • Antybiotykowe: klindamycyna (zmiany st. I, umiarkowany st. II wg Hurley); kwas fusydowy, nadtlenek benzoilu+klindamycyna; <p><u>Krok drugi</u> <i>Leczenie systemowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku dzieci poniżej 12 roku życia można zastosować: rifampicynę + klandamicynę, izotretynoinę, finasteryd, toksynę botulinową. Teracykliny nie są zalecane u dzieci poniżej 10 roku życia. • W przypadku kobiet w wieku rozrodczym można zastosować: leki antyandrogenowe (np. spironolakton), izotretynoinę, sterydy w krótkim okresie, metforminę, pirytionian cynku jako terapię podtrzymującą, dapson jako III linię leczenia, metotreksat i cyklosporynę jako III linię leczenia. • W przypadku kobiet i mężczyzn niebędących w wieku rozrodczym można zastosować następujące substancje: klindamycyna miejscowa 1%, klindamycyna + rifampicyna, klindamycyna+ofloksacyna, minocyklina+kolchicina, dapson, acytretyna <p><u>Krok trzeci</u> <i>Leczenie biologiczne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, • Infliksymab, • Etanercept • Ustekinumab • Anakinra i canakinumab • Secukinumab, • Apremilast <p>Leki biologiczne można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami, takimi jak antybiotyki, terapie hormonalne, leczenie chirurgiczne zmian skórnych, itd.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: brak finansowania Siła dowodów: <i>nie wskazano</i></p>
<p>HSF 2019 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne 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"> • Klindamycyna (C, II,III) • pirytionian cynku (C, III) • Chlorheksydyna (C, opinie ekspertów)

	<ul style="list-style-type: none"> • Rezorcyna (C, III) • Triamcynolon (IL) (C, III) • Nadtlenek benzoilu (C, III) • Dapson (C, opinie ekspertów) <p><u>Antybiotyki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tetracykliny (C, II, III) • Rifampicyna + klindamycyna (B, II) • Rifampicyna + moksyflokscyna + metronidazol (C, II) • Dapson (C, II) • Ertapen (C, III) <p><u>Terapie hormonalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Androgenowe środki antykoncepcyjne (C, II) • Spironolakton (C, III) • Metformina (C, III) • Finasteryd (C, III) <p><u>Retinoidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Izotretynoina (B, II) • Acytretyna (B, II) • Alitretynoina (B, II) <p><u>Leczenie immunomodulujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat (nie rekomendowany, III) • Azatiopryna (nie rekomendowana, III) • Kolchicyna (C (tylko w skojarzeniu z minocykliną), III) • Cyklosporyna (C, III) <p><u>Leczenie sterydami (C, III)</u></p> <p><u>Leczenie biologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab (A, I) • Infliksymab (B, II) • Anakinra (B, II) • Ustekinumab (B, II) • Etanercept (C, II) • Golimumab (C, III) <p>Wytyczne wskazują, że adalimumab jest zalecany w celu poprawy ciężkości choroby i jakości życia pacjentów z HS od umiarkowanego do ciężkiego stopnia choroby.</p>
	<p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: brak finansowania Siła rekomendacji: A – zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta, B – zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonych dowodach zorientowanych na pacjenta, C – zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studiach przypadków lub dowodach dotyczących choroby, Poziom dowodów: I – dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta, II – dowody zorientowane na pacjenta o ograniczonej jakości, III – inne dowody, w tym wytyczne konsensusowe, opinie, studia przypadków i dowody dotyczące choroby.</p>
<p>BAD 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (tradzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</u></p> <p>Chorym z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych należy zaoferować doustne tetracykliny, takie jak doksycyklina lub limecyklina, przez co najmniej 12 tygodni, rozważając jednocześnie przerwy w terapii aby obniżyć ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwbakteryjne (↑↑). Chorym nieodpowiadającym na tetracykliny należy zaoferować leczenie skojarzone doustną klindamycyną w dawce 300 mg dwa razy dziennie oraz ryfampicyną w dawce 300 mg dwa razy dziennie przez 10-12 tygodni (↑↑).</p> <p>U mężczyzn i nieplodnych kobiet można rozważyć acytretynę (0,3-0,5 mg kg⁻¹ na dzień) w sytuacji braku odpowiedzi na antybiotyki (↑). Osobom nieodpowiadającym na antybiotyki można też oferować dapson (↑).</p> <p>Adalimumab (zarejestrowany dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat) w dawce 40 mg na tydzień należy oferować pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby w przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalną terapię systemową (↑↑).</p> <p>Infliksymab w dawce 5 mg kg⁻¹ co 8 tygodni można rozważyć u osób z umiarkowanym do ciężkiego HS nieodpowiadających na terapię adalimumabem (↑).</p> <p>U osób z HS można też rozważyć roztwór klindamycyny (1%) (↑).</p>

	<p>W fazie ciężkiej choroby, na miejsca zaognione, można stosować kortykosteroidy (↑).</p> <p>Metodyka: na podstawie metodologii GRADE 2016 (pełny tekst dostępny na stronie: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.15201, dostęp: 02.06.2020 r.)</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania</p> <p>Siła dowodów: ↑↑ - silna rekomendacja, korzyści przewyższają ryzyko ↑ - słaba rekomendacja, korzyści i ryzyka ze stosowania leku są zbalansowane</p>
<p>CDA 2018 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</u></p> <p><i>I linia leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klindamycyna (miejscowo) [IIb, możliwe B] • Klindamycyna (doustnie) [III, C] • Adalimumab (podsłórnice) [Ib, A] • Tetracykliny (doustnie) [IIb, B] <p><i>II linia leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukonian cynku [III, C] • Rezorcyna [III, C] • Kortykosteroidy [IV, D] • Infliksymab [Ib/IIa, B] • Acytretyna / etretynian [III, C] <p><i>III linia leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolchicyna [IV, D] • Toksyna botulinowa [IV, D] • Izotretynoina [IV, D] • Dapson [IV, D] • Cyklosporyna [IV, D] • Hormony [IV, D] <p>Metodyka: panel ekspertów i przegląd literatury</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania</p> <p>Kategoria dowodów: Ia – metaanalizy badań RCT; Ib – badania RCT; IIa – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji; IIb – badania quasi-eksperymentalne; III – nieeksperymentalne badania opisowe, takie jak badania porównawcze, korelacyjne i kliniczno-kontrolne IV – opinie ekspertów, wytyczne konsensusowe</p> <p>Siła rekomendacji: A – dowody kategorii I; B – dowody kategorii II lub ekstrapolowanej z dowodów kategorii I; C – dowody kategorii III lub ekstrapolowanej z dowodów kategorii II; D – dowody kategorii IV lub ekstrapolowanej z dowodów kategorii II lub III.</p>
<p>HS ALLIANCE 2018 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</u></p> <p><i>Antybiotyki (konsensus 96%)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowa klindamycyna 1% (poziom dowodów 2, siła rekomendacji B) • Tetracykliny (poziom dowodów 2, siła rekomendacji B) • Klindamycyna + rifampicyna (poziom dowodów 4, siła rekomendacji C) • Rifampicyna + moksyflokscyna + metronidazol (poziom dowodów 4, siła rekomendacji C) • Dożylny ertapen (poziom dowodów 4, siła rekomendacji C) • Dapson (poziom dowodów 4, siła rekomendacji C) <p><i>Leczenie biologiczne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab powinien być rozważony jako lek biologiczny pierwszego wyboru od umiarkowanego do ciężkiego stanu HS po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego (poziom dowodów 2, siła rekomendacji B, konsensus 100%) • Infliksymab powinien być rozważony jako II linia leczenia od umiarkowanego do ciężkiego stanu HS (poziom dowodów 2, siła rekomendacji B, konsensus 81%) • Anakinra (poziom dowodów 2, siła rekomendacji B, konsensus 84%) powinna być rozważona jako III linia leczenia od umiarkowanego do ciężkiego stanu HS. • Ustekinumab (poziom dowodów 4, siła rekomendacji C, konsensus 84%) jest potencjalnie skuteczną opcją leczenia od umiarkowanego do ciężkiego stanu HS.

	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept nie jest skuteczną opcją terapeutyczną dla leczenia HS (poziom dowodów 2, siła rekomendacji B, konsensus 96%) <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: AbbVie Inc. Poziom dowodów i siła rekomendacji: na podstawie the Oxford Centre for Evidence-based Medicine criteria</p>
<p>Konsensus ekspertów 2017 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</p> <p>Wytyczne m.in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z łagodnym HS mogą zastosować leczenie miejscowe lub doustne (antybiotykami np. klindamycyną kremami rezorcynolowymi, adalapenem, kwasem azelainowym, sterydami). W przypadku przetrwałych zmian można rozważyć prostą interwencję chirurgiczną (średnia zgody: 9,3) Należy odpowiednio wdrożyć leczenie w celu kontroli umiarkowanego do ciężkiego HS i poprawy jakości życia pacjenta. Terapie lekami biologicznymi zapewniają dodatkowe możliwości terapeutyczne w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego HS (średnia zgody: 8,1): <p>Ponadto, wytyczne wskazują, że istnieje wiele tradycyjnych leków stosowanych w leczeniu HS, np.: antybiotyki (klindamycyna, i rifampicyna, tetracykliny), retinoidy (acytretyna.), antyandrogeny (octan cyproteronu, estrogeny, środki antykoncepcyjne), leki immunosupresyjne (dapson i cyklosporyna).</p> <p>U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS opornego na antybiotyki, retinoidy lub terapię hormonalną można zastosować leki biologiczne (adalimumab, infliksymab, etanercept, anakinrę).</p> <p>Metodyka: panel ekspertów i przegląd literatury Źródło finansowania: AbbVie Inc. Siła dowodów: zmodyfikowana metoda Delphi z określoną wartością graniczną zgody 75% Eksperti głosowali w skali od 1 do 7, gdzie 1 oznaczało :Zdecydowanie się nie zgadzam, a 7 „zdecydowanie zgadzam się”.</p>
<p>EHSF 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS)</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klindamycyna (miejscowo) [IIb, możliwe B] Klindamycyna/Rifampicyna (doustnie) [III, C] Adalimumab (podskórnym) [Ib, A] Tetracykliny (doustnie) [IIb, B] <p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Glukonian cynku [III, C] Rezorcylna [III, C] Kortykosteroidy [IV, D] Infliksymab [Ib/IIa, B] Acytretyna / etretynian [III, C] <p><u>III linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kolchicyna [IV, D] Toksyna botulinowa [IV, D] Izotretynoina [IV, D] Dapson [IV, D] Cyklosporyna [IV, D] Hormony [IV, D] <p>Metodyka: przegląd wytycznych Źródło finansowania: brak informacji Kategoria dowodów: Ia – metaanalizy badań RCT; Ib – badania RCT; IIa – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji; IIb – badania quasi-eksperymentalne; III – nieeksperymentalne badania opisowe, takie jak badania porównawcze, korelacyjne i kliniczno-kontrolne IV – opinie ekspertów, wytyczne konsensusowe Siła rekomendacji: A – dowody kategorii I; B – dowody kategorii II lub ekstrapolowanej z dowodów kategorii I; C – dowody kategorii III lub ekstrapolowanej z dowodów kategorii II; D – dowody kategorii IV lub ekstrapolowanej z dowodów kategorii II lub III.</p>
<p>EADV 2015 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, Hidradenitis Suppurativa, HS).</p> <p><u>Leczenie miejscowe</u></p>

- Nieantybiotykowe: rezorcyna (nawracające zmiany st. I, II wg Hurley); adapalen, kwas azelainowy (opinie ekspertów);
- Antybiotykowe: klindamycyna (zmiany st. I, umiarkowany st. II wg Hurley);

Leczenie systemowe

- Antybiotykoterapia (zmiany poważne, rozsiane): tetracykliny (zmiany rozsiane st. I, umiarkowany st. II wg Hurley), klindamycyna + rifampicyna, rifampicyna + moksyflokscacyna + metronidazol.

Terapia przeciwzapalna

- Iniekcje doogniskowe (ang. intralesional) kortykosteroidami (acetonid triamcynolonu);
- Kortykosteroidy podawane systemowo (istnieją ograniczone dowody na stosowanie w leczenie 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).

Leczenie biologiczne

- **Adalimumab;**
- Infliksymab.

Na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infl ksymbab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

- Pozostałe inhibitory TNF-α: raportowano przypadki oraz jedno badanie kliniczne, w którym stosowano etanercept;
- Pozostałe leki biologiczne: raportowano przypadki stosowania ustekinumabu.

Retinoidy

- 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).

Analgetyki - leczenie przeciwbólowe

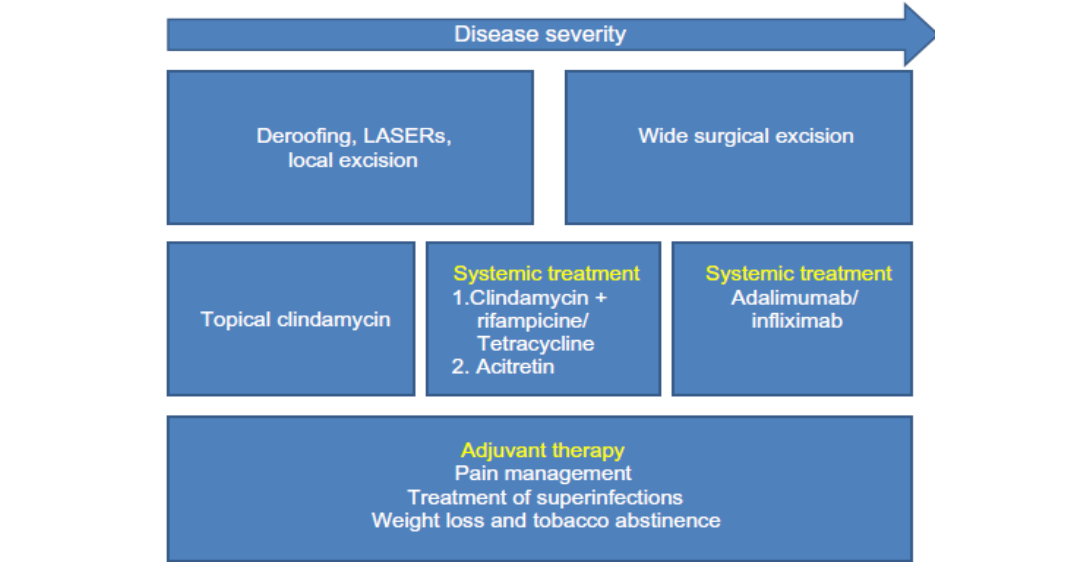
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (brak dowodów klinicznych na skuteczność NLPZ w łagodzeniu stanów zapalnych u pacjentów z HS);
- Opiaty (brak dowodów klinicznych dotyczących użycia opioidów w łagodzeniu bólu u pacjentów z HS).

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 poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w HS wg wytycznych EADV 2015.



Metodyka: przegląd literatury
Źródło finansowania: brak finansowania
Siła dowodów: nie wskazano

Skróty: BAD – British Association of Dermatologists; BSD – Brazilian Society of Dermatology; CDA – Canadian Dermatology Association; EADV - European Academy of Dermatology and Venerology; EHSF – European Hidradenitis Suppurativa Foundation; HS Alliance - Hidradenitis Suppurativa Alliance; HSF - Hidradenitis Suppurativa Foundation

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: infliksimab.

Z odnalezionych wytycznych wynika, że ewentualnym komparatorem mógłby być infliksymab, choć nie wszystkie wytyczne wskazują go w tej samej linii leczenia co adalimumab.

Brazylijskie wytyczne BSD z 2019 r. jako trzeci etap leczenia wymieniają zastosowanie leków biologicznych m. in. infliksymabu. Kanadyjskie wytyczne HSF z 2019 r. wymieniają infliksymab jako jeden z leków biologicznych możliwych do zastosowania w HS. Brytyjskie wytyczne BAD z 2018 r. z kolei wskazują infliksymab jako metodę leczenia do rozważenia u osób z umiarkowanym do ciężkiego HS nieodpowiadających na terapię adalimumabem. Kanadyjskie wytyczne CDA z 2018 r. wskazują na możliwość zastosowania infliksymabu w 2. linii (po m. in. adalimumabie). Międzynarodowe wytyczne HS ALLIANCE z 2018 r. wskazują infliksymab jako jeden z leków biologicznych. Kanadyjski konsensus ekspertów z 2017 r. wskazuje na możliwość zastosowania infliksymabu jako jednego z leków biologicznych. Europejskie wytyczne EHSF z 2016 r. rekomendują zastosowanie infliksymabu dopiero w 2. linii leczenia, po m. in. adalimumabie. Inne europejskie wytyczne EADV z 2015 r. wymieniają jako opcję leczenia biologicznego infliksymab.

Możliwym argumentem przemawiającym za wskazaniem infliksymabu jako ewentualnego komparatora jest też fakt, iż należy on do tej samej grupy substancji inhibitorów TNF.

Co prawda infliksymab nie został zatwierdzony do leczenia HS, to podawany dożylnie w dawce 5 mg / kg w tygodniach 0, 2 i 6 został oceniony w badaniu RCT (*Grant 2010*). Zaobserwowano brak znaczącej różnicy pomiędzy infliksymabem a placebo w przypadku >50% poprawy w liczbie guzków zapalnych, jednak poprawa w przedziale 25–50% była znacznie wyższa w przypadku infliksymabu w porównaniu do placebo.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla innych produktów leczniczych zabierających adalimumab: Amgevita, Humira, Idacio, Imraldi które są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych nie obejmujących wnioskowanego wskazania.

Uwzględniono jedynie opakowania produktów zawierające taką samą ilość substancji czynnej adalimumab.

Jako komparator przyjęto leki zawierające infliksymab. Za raportem OT.422.14.2018 przyjęto, że w ciągu 3-miesięcznej terapii podaje się 3 dawki infliksymabu (*Grant 2010*, ChPL Remicade). Należy zwrócić uwagę, że infliksymab nie jest zarejestrowany w leczeniu HS.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 24. Ceny i koszty produktu leczniczego Hyrimoz, innych leków biopodobnych zawierających adalimumab oraz komparatora (infliksymab)

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 12 tygodni terapii [PLN]
Lek wnioskowany - Hyrimoz			
Hyrimoz, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań	wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████	████████████████████
	wg obwieszczenia MZ z 18.02.2020	2 041,20 ^B	12 247,20 (brutto) ^B
Pozostałe leki zawierające adalimumab			
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg 2 amp.-strzyk. 0,8 ml	wg obwieszczenia MZ z 18.02.2020	2 098,08	12 588,48
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg 2 wstrzykiwacze 0,8 ml		2 098,08	12 588,48
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg		2 577,87	15 467,22

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 12 tygodni terapii [PLN]
Lek wnioskowany - Hyrimoz			
2 amp.-strz. + 2 gaziki			
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem		2 577,87	15 467,22
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg 2 wstrz. + 2 gaziki		2 577,87	15 467,22
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki		1 601,32	9 607,92
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki		1 601,32	9 607,92
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki		2 102,67	12 616,02
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki		2 102,67	12 616,02
Leki zawierające infliksymab			
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg 1 fiol.	wg obwieszczenia MZ z 18.02.2020	986,58	2 959,74
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg 1 fiol.		1 037,61	3 112,83
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g 1 fiol.po 20 ml		1 508,22	4 524,66
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg 1 fiol.		993,38	2 980,14
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg 1 fiol.		850,50	2 551,5

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 12 tygodni terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Warto zauważyć, że oceniany produkt leczniczy Hyrimoz posiada leki biopodobne, które dopuszczono do obrotu centralnego w tym samym wskazaniu co oceniane. Ceny tych leków są wyższe w porównaniu do te ocenianego produktu leczniczego. Leki te, wskazane w powyższej tabeli są refundowane w innych niż wnioskowane, wskazaniach.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest infliksymab. Koszt 12 tygodni terapii najtańszym lekiem wynosi: 2 551,5 PLN. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 100 (prof. I. Walecka-Herniczek).

Tabela 25. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 12 tygodni brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 100 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z 18.02.2020	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 12 tygodni wyniesie: ██████████ brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z wniosku lub ██████████ brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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

- Ingram 2015** Ingram JR, Woo PN I in. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD010081. DOI: 10.1002/14651858.CD010081.pub2.
- Ingram 2017** Ingram JR. Interventions for Hidradenitis Suppurativa Updated Summary of an Original Cochrane Review. JAMA Dermatol . 2017 May 1;153(5):458-459. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0432
- Jemec 2015** Jemec G.B.E. et al., 2047: Adalimumab improves treatment satisfaction with medication (TS-M) in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS) in 12-week randomized controlled trail (PIONEER II), J Am Acad Dermatol, May 2015: AB39
- Kimball 2019** Kimball A.B., Adalimumab alleviates skin pain in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Secondary efficacy results from the PIONEER I and PIONEER II randomized controlled trials, J Am Acad Dermatol, December 2019: 1141
- Marasca 2019** Marasca C, Annunziata MC, Villani A, Volpe S, Marasca D, Fabbrocini G. Adalimumab versus Rifampicin Plus Clindamycin for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Study. J Drugs Dermatol. 2019;18(5):437-438.
- NCT01635764** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01635764> (dostęp: 03.06.2020 r.)
- Ryan 2018** Ryan C. et al., Safety of Adalimumab Dosed Every Week and Every Other Week: Focus on Patients with Hidradenitis Suppurativa or Psoriasis, Am J Clin Dermatol (2018) 19:437-447
- SHARPS (NCT02808975)** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02808975> (data dostępu: 08.06.2020 r.)
- Zouboulis 2018** Zouboulis CC., et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol 2018; 80(1): 60-69.e2

Rekomendacje kliniczne

- BAD 2018** Ingram JR, Collier F, Brown D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Br J Dermatol. 2019;180(5):1009-1017. doi:10.1111/bjd.17537
- BSD 2019** Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019;94(2 Suppl 1):7-19. doi:10.1590/abd1806-4841.20198607
- CDA 2018** Gulliver W, Landells IDR, Morgan D, Pirzada S. Hidradenitis Suppurativa: A Novel Model of Care and an Integrative Strategy to Adopt an Orphan Disease. J Cutan Med Surg. 2018;22(1):71-77. doi:10.1177/1203475417736290
- EADV 2015** Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):619-644. doi:10.1111/jdv.12966
- EHSF 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;17(3):343-351. doi:10.1007/s11154-016-9328-5
- HS ALLIANCE 2018** Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):19-31. doi:10.1111/jdv.15233
- HSF 2019** Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):91-101. doi:10.1016/j.jaad.2019.02.068
- Konsensus ekspertów 2017** Alavi A, Lynde C, Alhusayen R, et al. Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Document. J Cutan Med Surg. 2017;21(6):513-524. doi:10.1177/1203475417716117

Pozostałe publikacje

- Basra 2015** Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.
- ChPL Lek Hyrimoz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz (16.04.2020)
- 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. J Am Acad Dermatol. 2010 Feb; 62(2): 205–17.
- Obwieszczenie MZ** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2020-02-18 (poz. 11). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2020-03-01
- 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.

- Zlecenie BIP 40/2020** Imraldi, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, ampulkostrzykawka à 40 mg / 0,8 ml we wskazaniu: trądzik odwrócony (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6600-40-2020-zlc>
Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2020 z dnia 9 marca 2020 roku
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/040/ORP/u_10_76_200309_o_53_imraldi_adalimuma_b_rdtl_zacz.pdf
Opinia nr 26/2020 z dnia 12 marca 2020 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/040/REK/Rdtl_26_2020_Imraldi.pdf
- Zlecenie BIP 156/2019** Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, EAN: 05909990005055, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego "Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)"
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6179-156-2019-zlc>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2019 z dnia 30 września 2019 roku
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/SRP/U_39_391_190930_s_84_Humira_adalimumab_w_ref_zacz.pdf
Rekomendacja nr 82/2019 z dnia 3 października 2019 r. Prezesa AOTMiT
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/REK/rp_82_2019_humira.pdf
- Zlecenie BIP 70/2018** Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań à 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5489-70-2018-zlc>
Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2018 z dnia 7 maja 2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/070/ORP/U_17_148_180507_opinia_102_Humira_RD_TL.pdf
Opinia nr 16/2018 z dnia 11 maja 2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/070/REK/Rdtl_16_2018.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 01.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	Search: #11 or #23 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	69
#24	Search: #11 or #23 Sort by: Most Recent	72
#23	Search: #4 and #8 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent	31
#9	Search: #4 and #8 Sort by: Most Recent	229
#11	Search: #9 and #10 Sort by: Most Recent	65
#10	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	8,049,188
#8	Search: #5 or #7 Sort by: Most Recent	2,712
#7	Search: "hidradenitis suppurativa"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	1,747
#5	Search: hidradenitis suppurativa[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2,504
#4	Search: #1 or #3 Sort by: Most Recent	8,347
#3	Search: "adalimumab"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	5,294
#1	Search: adalimumab[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	6,862

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 01.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	adalimumab.ab,kw,ti.	18 220
2	exp adalimumab/	32 984
3	1 or 2	33 689
4	hidradenitis suppurativa.ab,kw,ti.	3 416
5	exp suppurative hidradenitis/	3 955
6	4 or 5	4 139
7	3 and 6	758
8	(trial or study or metaanalysis or "meta-analysis").ab,kw,ti.	9 376 223
9	7 and 8	226
10	exp observational study/	197 733
11	7 and 10	14
12	limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	128
13	limit 7 to meta analysis	8
14	9 or 11 or 12 or 13	276
15	limit 14 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper))	227

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 01.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(adalimumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 934
#2	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	729
#3	1 or #2	1065352
#4	("hidradenitis suppurativa"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	199
#5	MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees	76
#6	#4 or #5	199
#7	#3 and #6	144