

Produkt leczniczy  
**Cosentyx<sup>®</sup> (sekukinumab)**  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
z *hidradenitis suppurativa* (HS) –  
analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana  
a CERTARA Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, czerwiec 2023

© Copyright by Institut Arcana a CERTARA Company

## SPIS TREŚCI

<b>LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY</b> .....	4
<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	5
1. Cel i metodyka .....	7
2. Problem zdrowotny .....	9
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	9
2.2. Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.3. Rozpoznanie oraz przebieg choroby .....	10
2.4. Klasyfikacja .....	12
2.5. Etiologia i patogenezę .....	13
2.6. Objawy choroby .....	13
2.7. Powikłania .....	14
2.8. Rokowanie .....	14
2.9. Leczenie hidradenitis suppurativa w Polsce .....	14
2.10. Epidemiologia - dane światowe .....	16
2.11. Epidemiologia - dane polskie .....	17
2.12. Wielkość populacji docelowej .....	18
2.13. Jakość życia, niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz obciążanie chorobą .....	18
2.13.1. Jakość życia oraz unmet need .....	19
2.14. Obciążenie chorobą .....	24
2.15. Obciążenie ekonomiczne .....	25
2.16. Aktualne postępowanie medyczne .....	26
2.16.1. Praktyka kliniczna w Polsce .....	27
2.16.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej .....	28
3. Interwencja .....	38
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	38
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania .....	41
3.3. Wskazanie do stosowania .....	41
3.4. Dawkowanie i sposób podania .....	42
3.5. Przeciwwskazania .....	44
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	44
3.7. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji .....	45
3.8. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx® .....	45
4. Komparator .....	47
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	47
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych .....	50
5. Efekty zdrowotne .....	52
6. Rodzaj i jakość dowodów (typ badania) .....	54
7. Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej .....	55
7.1. Analiza kliniczna .....	55

7.2.	Analiza ekonomiczna .....	55
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	56
8.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – PICO(S) .....	57
9.	Załączniki.....	59
9.1.	Opis proponowanego programu lekowego.....	59
10.	Piśmiennictwo .....	61
11.	Spis tabel.....	65
12.	Spis rysunków .....	66

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<b>Novartis Poland Sp. z o.o.</b>	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa Polska
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana a CERTARA Company</b>	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	<b>Czerwiec 2023</b>	

### AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	Koncepcja analizy Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie schematu PICOS Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

### EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWMSG</b>	<i>The All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BAD</b>	<i>British Association of Dermatologists</i>
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>EBM</b>	<i>Evidence-Based Medicine</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>G-BA</b>	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HS</b>	Hidradenitis suppurativa
<b>HISQoL</b>	<i>Hidradenitis Suppurativa Quality of Life</i>
<b>HISCR</b>	<i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IHS4</b>	<i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System</i>
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>kg</b>	Kilogram
<b>mg</b>	Miligram
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>Nd:YAG</b>	Laseroterapia neodymowo-yagowa (ang. <i>neodymium-doped yttrium aluminum garnet</i> )
<b>MŁZS</b>	Młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów
<b>MIZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PICOS</b>	<i>Population Intervention Comparison Outcome</i> , akronim populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>TLK</b>	Technologia lekowa o wysokiej wartości klinicznej
<b>QoL</b>	Jakość życia (ang. <i>Quality of life</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UK</b>	<i>United Kingdom</i>
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>WHO-UMC</b>	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
<b>WPAI</b>	Pogorszenie wydajności oraz jakości pracy (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> )

---

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Zleceniodawca wnioskuję o refundację powyższego wskazania dla produktu leczniczego Cosentyx® w ramach programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L72.2)” [2].

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Cosentyx®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu czynnego trądziku odwróconego nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym [18].

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest sekukinumab podawany w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych [18].

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych - HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań).

Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA [1] przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia hidradenitis suppurativa, jak również opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych i/lub stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów w ramach wskazań pozarejestacyjnych.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono również badanie kwestionariuszowe oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie dermatologii, mającymi doświadczenie w leczeniu hidradenitis suppurativa w Polsce [5, 6].

Obecnie terapia lekiem Cosentyx® jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych:

- B.35. Leczenie chorych z aktywną postacią tłuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
- B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)
- B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci tłuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)
- B. 82. Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) [7].

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx®): lek dostępny bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)” (załącznik 9.1).

Kształt programu lekowego był konsultowany przy udziale ekspertów klinicznych.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L72.2)” [2].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale kluczowych ekspertów z dziedziny dermatologii.

#### Kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

- 1) Do proponowanego programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:
  - a) wiek chorego: 18 lat i więcej,
  - b) obecność czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako:
    - występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub
    - nasilenie choroby w skali IHS4  $\geq 4$ ,u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EHSF.
- 2) Ponadto, do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentów uprzednio leczonych sekukinumabem:
  - a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,
  - b) pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.
- 3) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego sekukinumabu.

#### Kryteria wyłączenia z programu lekowego

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego sekukinumabu.

- 1) Brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej następująco: po 16 tygodniach terapii co najmniej 50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni i/lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia.
- 2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie potwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących oznaczająca wzrost liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) lub IHS4 powyżej poziomu z wizyty kwalifikacyjnej do programu.
- 3) Wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu leczniczego są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w Załączniku 9.1. Kształt programu lekowego był konsultowany przy udziale ekspertów klinicznych.



Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cosentyx® [18] sekukinumab jest wskazany w leczeniu czynnego trądziku odwróconego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym.

Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Cosentyx®.

## 2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Obecnie, zarówno w polskiej jak również zagranicznej literaturze medycznej funkcjonuje kilka synonimów określających jednostkę chorobową jaką jest hidradenitis suppurativa (HS):

- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych;
- Ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy;
- *Acne inversa*;
- Trądzik odwrócony [19, 20, 21, 22].

W opinii eksperta klinicznego żaden z stosowanych powszechnie synonimów, nie jest adekwatny dla jednostki chorobowej jaką jest hidradenitis suppurativa (HS) [5]. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 kod rozpoznania określony jako L73.2 zdefiniowano jako ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy (hidradenitis suppurativa) [20].

W oparciu o analizę dostępnych materiałów oraz opinię eksperta klinicznego rozpoznanie w języku polskim wg ICD-10 - L73.2 czyli ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy (hidradenitis suppurativa) jest mylące, ponieważ nie uwzględnia zmian w innych, typowych dla choroby lokalizacjach [5, 19,].

Hidradenitis suppurativa stanowi przewlekłą, postępującą chorobę zapalną skóry. Charakteryzuje się występowaniem bolesnych guzków, ropni i przetok, których lokalizacja dotyczy zwykle okolic pach, pachwin, pośladków i odbytu. Zmiany mogą również pojawiać się na szyi, w okolicy zausznej, tułowiu oraz kończynach [22].

Hidradenitis suppurativa jest chorobą przewlekłą ze znacznym, negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów. Stygmatyzacja, depresja i lęk są najwyższe u pacjentów z lokalizacją zmian w okolicy odbytu i narządów płciowych [23].

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z HS w Polsce (szczegóły w analizie wpływu na budżet [63]), rozważana jednostka chorobowa spełnia kryterium choroby rzadkiej.

## 2.3. Rozpoznanie oraz przebieg choroby

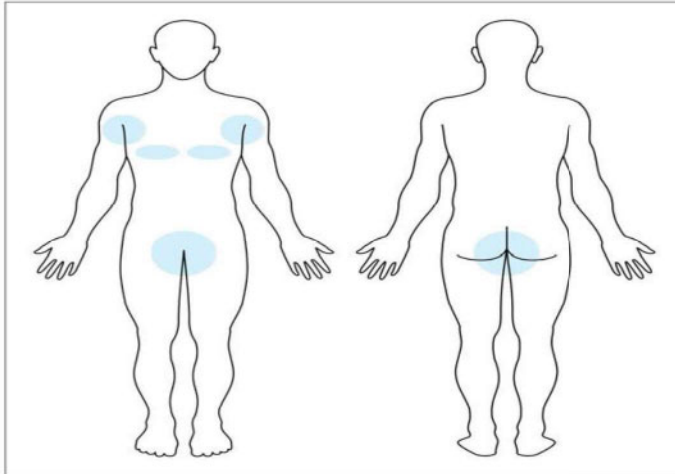
Rozpoznanie hidradenitis suppurativa opiera się na wywiadzie oraz badaniu fizykalnym. Nie istnieją obecnie badania laboratoryjne umożliwiające jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania, niemniej jednak na podstawie charakterystycznych cech histologicznych możliwe jest potwierdzenie diagnozy lub wykluczenie obecności innego schorzenia [28].

Hidradenitis suppurativa rozpoznaje się na podstawie trzech pierwszorzędowych kryteriów diagnostycznych:

- Zmiany skórne typowe dla HS, tj. głębokie, bolesne guzki podskórne, ropnie, drenujące przetoki (tunele zapalne), mostkowate blizny;
- Zmiany zlokalizowane w jednym z obszarów predylekcyjnych, czyli pachy, pachwiny, okolica okołoodbytnicza, pośladki, u kobiet fałdy pod- i śródpiersowe;
- Przewlekły i nawrotowy charakter choroby – przynajmniej dwa zaostrzenia (nawroty) w ciągu 6 miesięcy [24].

Typową lokalizację zmian w przebiegu HS przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Typowa lokalizacja zmian skórnych w przebiegu hidradenitis suppurativa (HS) [19]



Badanie pacjenta powinno obejmować wszystkie typowe okolice pojawiania się zmian w HS. Często obserwuje się pozapalne przebarwienia i bliznowacenie. Mogą występować charakterystyczne zmiany, m.in. tkliwe guzki, torbiele włosowe z wydzieliną oraz powrózkowate blizny. Często jest równoczesne współwystępowanie trądziku zwyczajnego.

Kryteria stosowane w celu rozpoznania hidradenitis suppurativa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne HS [29]

Kryteria diagnostyczne	
<b>Kryteria obligatoryjne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Stwierdzone w wywiadzie:</b> nawracające, bolesne ropnie lub zmiany ropne pojawiające się częściej niż 2-krotnie w ciągu 6 miesięcy;</li> <li>▪ <b>Lokalizacja:</b> pachwiny, pachy, krocze, okolice pośladków oraz fałdu podpiersiowego (kobiety);</li> <li>▪ <b>Objawy kliniczne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiany pierwotne (ang. <i>primary lesions</i>) takie jak grudki/krosty pęcherzykowe (zapalenie mieszków włosowych), guzki zapalne oraz niezapalne, ropnie;</li> <li>○ zmiany wtórne (ang. <i>secondary lesions</i>) takie jak torbiel, przetoka (wysiękowa lub niewysiękowa), zaskórnik rzekomy (ang. <i>pseudocomedone</i>) oraz blizny (zanikowa, siatkowata, rumieniowa, przerostowa, linijna lub mostkowata).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kryteria dodatkowe (nie obligatoryjne)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Stwierdzone w wywiadzie:</b> występowanie HS w rodzinie</li> <li>▪ <b>Mikrobiologia:</b> brak dowodów na obecność patogenów lub obecność prawidłowej mikroflory skóry w dominującym pierwotnym typie zmian.</li> </ul>
Diagnoza HS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Współwystępowanie wszystkich 3 kryteriów obligatoryjnych</li> <li>❖ Jedna lub więcej lokalizacji choroby</li> <li>❖ Występowanie co najmniej jednej zmiany takiej jak guzek, ropień, przetoka lub blizna</li> </ul>	
<p>Rozpoznanie HS wymaga zbadania i obserwacji wszystkich okolic ciała, w których może wystąpić choroba; podczas badania pacjenci nie powinni mieć na sobie odzieży.</p>	

Przebieg choroby charakteryzuje się nawrotami lub utrzymywaniem się zmian, pomimo stosowanego standardowo leczenia zakażeń skóry, np. antybiotykoterapii [19].

## 2.4. Klasyfikacja

HS rozpoznaje się na podstawie typowego wywiadu i wyglądu zmian klinicznych, a badania dodatkowe, takie jak posiewy z ran, zazwyczaj nie są pomocne. W momencie rozpoznania należy określić nasilenie choroby.

Do szeregu skal służących do oceny nasilenia zmian w zakresie HS należy m.in. skala Hurleya [19], jak również skala IHS4 [26].

### Skala Hurleya

Analiza dostępnej literatury wskazuje, iż najbardziej rozpowszechnionym narzędziem pozwalającym na klasyfikację zmian w przebiegu HS jest skala Hurleya.

Nasilenie objawów choroby w skali Hurleya klasyfikowane jest w ramach 3-stopniowej skali:

- **Stopień I:** tworzenie pojedynczych lub mnogich ropni bez torbieli włosowych i bez bliznowacenia;
- **Stopień II:** Nawracające ropnie z torbielami włosowymi i bliznowaceniem; pojedyncze lub liczne znacznie oddalone od siebie zmiany;
- **Stopień III:** Zmiany rozsiane lub niemal rozsiane albo liczne połączone ze sobą kanały i ropnie.

Rysunek 2. Stopień nasilenia zmian w przebiegu HS wg skali Hurleya [25]

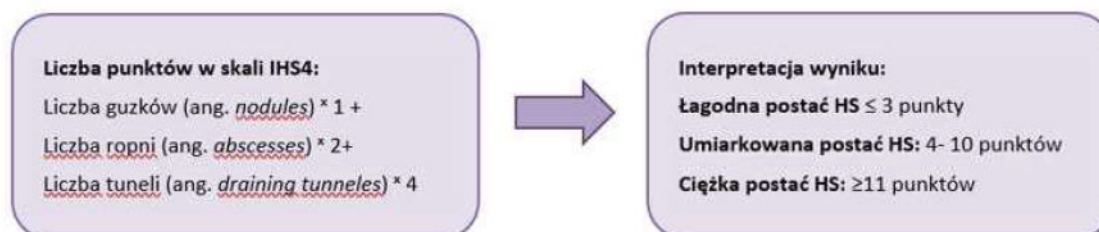


### Skala IHS4

Ponadto do oceny nasilenia HS, zarówno w badaniach klinicznych, jak również w praktyce klinicznej stosowanym narzędziem jest skala IHS4 (ang. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*) [26].

Według Międzynarodowej skali służącej do oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (IHS4) oceniana jest liczba ropni, guzków zapalnych, jak również sączących się przetok według schematu przedstawionego poniżej.

Rysunek 3. Stopień nasilenia zmian w przebiegu HS wg skali IHS4 [26]



Biorąc powyższe pod uwagę wynik w skali IHS-4 wynoszący ≤ 3 punktów oznacza chorobę o łagodnym stopniu nasilenia, wynik w zakresie od 4 do 10 punktów świadczy o HS w umiarkowanym stopniu nasilenia, natomiast wynik wynoszący ≥ 11 punktów oznacza HS o ciężkim stopniu nasilenia.



Należy zaznaczyć, iż populację docelową w niniejszym raporcie stanowią pacjenci  $\geq 18$  roku życia z hidradenitis suppurativa w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zdaniem eksperta klinicznego skala Hurleya nie stanowi adekwatnego narzędzia pozwalającego na ocenę stopnia nasilenia choroby. Jest ona bardziej pomocna przy ocenie kwalifikacji pacjentów do zabiegu chirurgicznego. Natomiast nowym, adekwatnym narzędziem do oceny nasilenia HS (postać łagodna, umiarkowana, ciężka) zyskującym coraz większą popularność jest skala IHS4 [5].

## 2.5. Etiologia i patogeneza

W większości przypadków etiologia hidradenitis suppurativa (HS) nie jest do końca poznana. Wskazywane są 4 główne czynniki ryzyka prawdopodobnie związane z rozwojem HS takie jak: czynniki genetyczne, środowiskowe, przyczyny endokrynologiczne oraz mikrobiologiczne.

U około 1/3 pacjentów z HS niniejsza choroba występowała również u członków rodziny (czynnik genetyczny). Czynniki środowiskowe obejmują otyłość, która może prowadzić lub ewentualnie wywołać HS z powodu silnego tarcia o siebie fałdów skórnych wśród otyłych pacjentów. Czynnikiem ryzyka jest również palenie tytoniu oraz niewłaściwa dieta [27]. Odsetek pacjentów aktualnie palących wśród chorych wynosi 44-70%. Istnieje również wyraźny związek z otyłością, a w badaniach obserwacyjnych odnotowano zależność pomiędzy zwiększeniem BMI a pogorszeniem przebiegu HS u kobiet [23].

Wśród czynników endokrynologicznych wymienia się w literaturze okres dojrzewania oraz czas po tym okresie, natomiast zmniejszenie aktywności choroby obserwowano u około połowy kobiet po menopauzie. Ocena czynników mikrobiologicznych jest utrudniona ze względu na obecność przetok co przekłada się na możliwość określenia czy występujące bakterie są komensalne czy chorobotwórcze [27].

Mechanizmy rozwoju HS są wciąż niejasne, ale dostępne dane naukowe sugerują proces zapalny wywołany przez nieprawidłową odpowiedź immunologiczną a także zamknięcie ujść mieszków włosowych i czynniki hormonalne [23].

## 2.6. Objawy choroby

Typowy pacjent zgłaszający się z HS do lekarza POZ to kobieta w wieku 30–40 lat, u której występują nawracające, bolesne czyraki w  $\geq 1$  charakterystycznej okolicy: pod pachami, pod piersiami, w pachwinach, na wewnętrznej powierzchni ud lub w okolicy nadłonowej.

W przypadku mężczyzn najczęściej zajęte są: pachy, pośladki i okolica wokół odbytu. Nietypowe miejsca obejmują kark oraz okolicę za małżowiną uszną. U chorych na HS często występują torbiele włosowe, które mogą poprzedzać inne objawy tej choroby. Z uwagi na podejrzewane czyraki i zapalenia mieszków włosowych pacjenci niejednokrotnie są leczeni przez kilka lat krótkimi cyklami penicyliny, a powstające ropnie mogą być też wielokrotnie nacinane i drenowane, zanim jako przyczynę ich powstawania rozpozna się HS [23].

Wczesne lub pierwotne zmiany mogą przekształcić się w bolesne zapalne guzki lub ropnie, które mogą utrzymywać się przez tygodnie lub miesiące, przyczyniając się do objawów, takich jak pieczenie, klucie czy uczucie ciepła.

Zaostrzenia choroby są często bardzo bolesne, szczególnie jeśli obejmują obszary takie jak pachy i pachwiny. Nawrót lub zaostrzenie HS może prowadzić do tworzenia się przetok, przypominających sznur blizn, z utrzymującymi się objawami, takimi jak ból i swędzenie, a w konsekwencji objawami, takimi jak ropne wydzieliny i przerostowe blizny, trwające miesiącami lub latami.

Powstałe zmiany mogą wpływać na codzienną aktywność, relacje międzyludzkie oraz pracę. W niektórych przypadkach następuje progresja do cięższej postaci choroby, która w sposób istotny upośledza funkcjonowanie pacjenta z powodu bliznowacenia, sączących ran z cuchnącą wydzieliną, a także przewlekłego bólu.

Dane z Wielkiej Brytanii wskazują, że chorzy na HS przed ustaleniem rozpoznania zgłaszają się do swojego lekarza rodzinnego średnio 9 razy w roku, a częste wizyty po postawieniu diagnozy są wynikiem niekontrolowanego przebiegu choroby [23].

## 2.7. Powikłania

Powikłania obejmują zarówno aspekty fizyczne jak i psychiczne. Ropiejące zmiany oraz bliznowacenie mogą powodować przewlekły ból, przykurcze kończyn oraz upośledzenie ruchu. Niedrożność lub uszkodzenie naczyń może prowadzić do obrzęku limfatycznego. Mogą również wystąpić długoterminowe skutki przewlekłego stanu zapalnego, w postaci niedokrwistości, hiperproteinemii oraz amyloidazy, a także artropii osiowej i obwodowej. W wielu rzadkich przypadkach infekcja może prowadzić do choroby ogólnoustrojowej o różnym nasileniu. Innym powikłaniem w przebiegu HS może być również rak płaskonabłonkowy.

Jeśli chodzi o aspekt psychiczny, łączenie przewlekłego bólu z drenażem, nieprzyjemnym zapachem i deformacja wyglądu skóry może prowadzić do depresji, izolacji społecznej oraz obniżonej satysfakcji z relacji społecznych, dysfunkcji seksualnych, zmniejszonej wydajności pracy, a nawet w skrajnych przypadkach samobójstwa [62].

## 2.8. Rokowanie

Rokowanie jest zróżnicowane. W dużej mierze zależy od czasu do postawienia prawidłowej diagnozy oraz rozpoczęcia leczenia, a także występowania czynników ryzyka tj. otyłość i palenie tytoniu oraz jeśli choroby związane z paleniem i otyłością (jeśli występują) nie są właściwie leczone [61].

## 2.9. Leczenie hidradenitis suppurativa w Polsce

Leczenie hidradenitis suppurativa, ze względu na brak ujednoczonych polskich wytycznych postępowania oraz brak finansowania terapii HS ze środków publicznych pozostaje nadal wyzwaniem zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów. Opcje terapeutyczne stosowane w hidradenitis suppurativa obejmują leczenie farmakologiczne oraz procedury zabiegowe, jednakże powinny one iść w parze razem z modyfikacją stylu życia [25].

Należy podkreślić, iż żadna z opcji terapeutycznych wymienianych do zastosowania w zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, nie jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w docelowej populacji pacjentów.

### Aktualne opcje terapeutyczne obejmują:

- I. **Leczenie miejscowe** (klindamycynę w postaci płynu lub emulsji, a także kremu z rezorcyną);
- II. **Leczenie ogólnoustrojowe, w tym:**
  - antybiotyki (klindamycynę w połączeniu z tetracykliną);
  - retinoidy (izotretynoinę oraz acytretynę);
  - leki biologiczne (adalimumab, następnie infliksimab);
  - leki hormonalne (octan cyproteronu lub spironolakton);
  - inne (glukonian cynku, toksynę bolutinową);
- III. **Procedury zabiegowe** (deroofing, laseroterapię, radykalny zabieg chirurgiczny);
- IV. **Modyfikację stylu życia** (poprzez redukcję masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, stosowanie przewiewnej odzieży) [25].

## I. Leczenie miejscowe

Najistotniejszą formą leczenia zmian o charakterze łagodnym jest stosowanie leczenia miejscowego. Podstawowym lekiem jest klindamycyna 1% stosowana w postaci płynu lub emulsji. Lek ten stosuje się dwa razy dziennie na zmienione chorobowo miejsca na skórze przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące. Jej głównym zadaniem jest redukcja stanu zapalnego. W leczeniu II rzutu stosuje się krem 15% z rezorcyną. Rezorcyna wykazuje działanie keratolityczne, antyseptyczne oraz przeciwświądowe, ponadto hamując wydzielanie łożu, wspomaga udrażnianie mieszków włosowych. Może być ona stosowana w ostrych, jak i przewlekłych zmianach chorobowych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Stosowana jest na zmiany skórne 2 razy dziennie do czasu złagodzenia epizodu zaostrzenia. Terapia miejscowa może jednak powodować podrażnienie skóry, wywołując takie objawy jak zaczerwienienie, swędzenie lub pieczenie. W przypadku wystąpienia takich objawów należy skontaktować się z lekarzem [25].

## II. Leczenie ogólnoustrojowe

### a) Antybiotykoeria

**W przypadku pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem HS stosuje się ogólnoustrojową terapię antybiotykami.**

Najczęściej stosowane leki obejmują **klindamycynę** w połączeniu z **rifampicyną** lub **tetracykliny**. Antybiotykoterapię stosuje się zwykle przez okres 3 miesięcy. Skutki uboczne tej terapii są znikome, z reguły obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego tj. nudności, wymioty oraz biegunkę [25].

### b) Leki biologiczne

Jedynym zarejestrowanym w Polsce lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu hidradenitis suppurativa jest **adalimumab**. Lek ten należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, cytokiny, która pełni kluczową rolę w rozwoju wielu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Adalimumab stosuje się u dorosłych oraz dzieci powyżej 12 r.ż w formie zastrzyków podskórnych. Bezwzględными przeciwwskazaniami do podjęcia terapii są ciężka niewydolność serca, niewydolność wątroby oraz choroby demielinizacyjne. Do najczęstszych działań niepożądanych terapii należy odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia dróg układu oddechowego, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz bóle mięśni i stawów [25].

### c) Retinoidy

Retinoidy stosowane są w umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu choroby HS. Do retinoidów należą **izotretynoina** oraz **acytretyna**. Ich działanie polega na regulacji procesu różnicowania, rogowacenia i odnowy naskórka. Lek ten stosuje się przez okres od 3 do 12 miesięcy. Głównymi przeciwwskazaniami do ich stosowania jest ciąża oraz okres laktacji, stosowanie innych retinoidów oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek. U kobiet w wieku rozrodczym 4 tygodnie przed planowanym leczeniem acytretyną, w trakcie leczenia oraz 3 lata po zakończonym leczeniu należy stosować skuteczną antykoncepcję hormonalną, zaś u pacjentek leczonych izotretynoiną miesiąc po terapii. W trakcie terapii retinoidami należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV, a także należy stosować kremy z wysoką zawartością SPF. Do działań niepożądanych leków należy przede wszystkim suchość i stan zapalny warg, suchość błon śluzowych nosa oraz jamy ustnej, a także nadmierne łuszczenie się skóry dłoni i stóp [25].

### d) Leki hormonalne

Hormony płciowe mogą wpływać na zaostrzenie przebiegu hidradenitis suppurativa, dlatego też zaleca się stosowanie terapii hormonalnej, w postaci **octanu cyproteronu** lub **spironolaktonu**. Lek ten przyjmuje się najczęściej w łagodnej lub umiarkowanej postaci choroby. W przypadku ciężkich objawów zaleca się połączenie terapii hormonalnej z innymi lekami [25].



#### e) Inne

Inne leki stosowane w leczeniu hidradenitis suppurativa to **glukonian cynku** oraz **toksyna botulinowa**. Pierwszy wspomniany lek stosowany jest w łagodnej postaci choroby. Jego działanie opiera się głównie na właściwościach przeciwzapalnych; hamuje on także chemotaksję neutrofilów oraz rozwój limfocytów Th17, biorących udział w rozwoju choroby. Toksynę botulinową stosuje się podskórnie w obrębie zmian chorobowych. Poprzez hamowanie funkcji gruczołów apokrynowych, zmniejsza ryzyko pęknięcia mieszków włosowych oraz rozwoju dalszej reakcji zapalnej, co w realny sposób może poprawić jakość życia chorego [25].

### III. Procedury zabiegowe

Leczenie chirurgiczne stosowane jest u pacjentów w ciężkich postaciach choroby, niereagujących na wcześniejsze leczenie farmakologiczne [25]. Do takich zabiegów zaliczamy "deroofing", laseroperację oraz radykalne wycięcie zmiany.

#### a) Deroofing

Technikę tę stosuje się w leczeniu łagodnych oraz umiarkowanych zmian *hidradenitis suppurativa*. Zabieg ten polega na usunięciu sklepienia lub górnej części tkanki nad przetoką za pomocą lasera, nożyczek chirurgicznych lub elektrochirurgii. Powstałą ranę zabezpiecza się opatrunkiem do momentu wygojenia się tkanek. Technika ta zapewnia niski odsetek nawrotów zmian chorobowych w miejscu wycięcia zmiany [25].

#### b) Laseroterapia

Obecnie stosowane są **lasery CO<sub>2</sub>** oraz **laser Nd:Yag** (neodymowo-yagowy), o odmiennych działaniach i zastosowaniu. Celem zabiegu laserem CO<sub>2</sub> jest usuwanie zmian przewlekłych o charakterze umiarkowanym lub zaawansowanym. Wycięcie przy jego pomocy przeprowadzane jest w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym, w zależności od nasilenia choroby. Jego przewagą w porównaniu z tradycyjnym leczeniem chirurgicznym jest mniejsze bliznowacenie oraz mniejszy ból po wykonanym zabiegu. Jest to zabieg bezpieczny, obciążony niskim ryzykiem powikłań, a gojenie powstałych ran szacuje się na 4 do 8 tygodni. Zasada działania lasera Nd:Yag jest całkowicie inna i prowadzi do selektywnej fototermolizy (rozpadu) mieszków włosowych. Jest to metoda stosowana u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby, rzadko powodująca działania niepożądane [25].

#### c) Radykalny zabieg chirurgiczny

Zabieg ten przeprowadza się u pacjentów z nasileniem objawów HS w stopniu III w skali Hurley'a. Polega on na szerokim wycięciu zmian chorobowych, z marginesem 1-2 cm zdrowych tkanek. Powstałe w związku z procedurą rany zaopatrywane są często za pomocą przeszczepów skóry pośredniej grubości lub przy pomocy plastyki płatowej skóry. Jest to zabieg inwazyjny, przeprowadzany w znieczuleniu ogólnym, a komplikacje przy nim powstałe są często tym większe im bardziej jest on rozległy. Najczęściej obecnymi powikłaniami, jakie mogą wystąpić u pacjentów, są: ból, bliznowacenie, mrowienie oraz drętwienie w miejscach powstałych blizn a także występowanie infekcji zmian pooperacyjnych [25].

Szczegółowy opis rekomendacji i wytycznych klinicznych w analizowanej populacji pacjentów zamieszczono w rozdziale 2.16.

## 2.10. Epidemiologia - dane światowe

### Chorobowość

Szacowana częstość występowania hidradenitis suppurativa w krajach europejskich oraz USA waha się nawet o 4 rzędy wielkości i mieści się w przedziale od 0,00033% do 4,1% [24, 30]. Obecnie brak jest jednoznacznych danych na temat częstości występowania HS. Początek choroby występuje zwykle pomiędzy okresem dojrzewania a 40 rokiem życia, najczęściej w wieku od 21 do 29 lat [30]. HS częściej obserwowany jest u kobiet niż u mężczyzn w przybliżonym stosunku 3:1 [25, 30]. Ze względu na brak doniesień o znaczeniu pochodzenia

etnicznego w badaniach nad HS, poznanie częstości występowania specyficznej dla danej rasy jest ograniczone [25]. Ze względu na złożony charakter kliniczny oraz niską świadomość na temat HS, rozpoznanie stawiane jest ze średnio 7–10-letnim opóźnieniem w stosunku do pojawienia się pierwszych objawów [25].

Rozpowszechnienie HS w ogólnej populacji pacjentów z HS wynosi 0,3% (0,2%-0,6%) oszacowane zostało na podstawie 118 760 093 przypadków HS. Rozpowszechnienie choroby jest zróżnicowane w zależności od rejonu geograficznego, przy czym najwyższe obserwowano w Europie 0,8% (0,5% - 1,3%) w porównaniu do 0,2% (0,1% - 0,4%) w Stanach Zjednoczonych, 0,2% (0,01; 2,2%) w rejonie Azji-Pacyfiku oraz 0,2% (0,01%-0,9%) w przypadku Ameryki Południowej [31].

W oparciu o informacje przedstawione w publikacji *Diaz 2022* rozpowszechnienie HS w Niemczech wynosi 0,04% natomiast we Francji 0,97%.

Przeprowadzona analiza chorobowości wskazuje, iż chorobowość jest niższa wśród mężczyzn zarówno w Europie (OR = 0,635, 95% CI: 0,397–1,015, p = 0,08), jak również w Stanach Zjednoczonych (OR=0,403, 95% CI: 0,37;0,439, p< 0,001) [32].

### Zapadalność

Z informacji przedstawionych w publikacji *Diaz 2022* wynika, że dane dotyczące zapadalności na hidradenitis suppurativa są ograniczone [32].

Zapadalność na HS w populacji ogółem wynosi 28,5/ 100 000 mieszkańców [33]. Niemniej jednak wartości te w zależności od kraju są zróżnicowane i wynoszą od 8,6/100 000 w Stanach Zjednoczonych (34) oraz 30 /100 000 w Niemczech [35].

## 2.11. Epidemiologia - dane polskie

### Chorobowość/zapadalność

Na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z ośrodków referencyjnych oszacowano częstość występowania HS w Polsce na poziomie 0,001%, co kwalifikuje hidradenitis suppurativa jako chorobę rzadką [24].

Przekłada się to średnio na 110 pacjentów w II stadium nasilenia choroby wg Hurley i 16 pacjentów w III stadium w ciągu każdego roku (estymacja na podstawie *European S1 guideline* [29]) [24].

#### ❖ Dane historyczne NFZ

Liczba pacjentów z HS (ICD-10 L73.2) w oparciu o dane historyczne pochodzące z Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Liczba pacjentów z HS – dane historyczne pochodzące z NFZ [36, 37]

Parametr	Rok				
	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów (ogółem, rozpoznanie główne)	367	373	440	brak danych	brak danych
Liczba pacjentów ≥12 lat (rozpoznanie główne lub współistniejące)	388	409	493	577	603
Liczba pacjentów ≥12 lat (rozpoznanie główne)	367	372	437	520	532

Z danych historycznych NFZ wynika, iż liczba pacjentów z HS wzrasta. Może to być związane z opóźnieniami w rozpoznaniu i postawieniu prawidłowej diagnozy. Dane pochodzące z lat 2017-2018 wskazują na ok. 500-600 chorych z HS w Polsce. Należy zaznaczyć, iż w wielu przypadkach HS raportowany jest jako rozpoznanie współistniejące.

#### ❖ Aktualne dane NFZ

W trakcie prac nad analizą problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx® wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych publicznych na temat m.in. liczby leczonych pacjentów w schorzeniu zdefiniowanym kodem ICD-10 L73.2:

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba pacjentów z HS – aktualne dane pochodzące z NFZ [38]

Lata	Liczba pacjentów ogółem	Liczba pacjentów >12 r.ż.	Liczba pacjentów >18 r.ż.
2020	754	747	698
2021	987	981	909
2022	1 230	1 220	1 137

Z otrzymanych danych (tj. liczby pacjentów (unikalnych numerów PESEL), u których zostało sprawozdane rozpoznanie główne L73.2, w następujących rodzajach świadczeń: podstawowa opieka zdrowotna, ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne, leczenie szpitalne, opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze, ratownictwo medyczne) wynika, że liczba pacjentów w 2022 roku wyniosła 1 230 chorych, w tym 1 137 pacjentów >18 roku życia.

## 2.12. Wielkość populacji docelowej

Szczegółowe dane dotyczące kalkulacji wielkości populacji docelowej zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [63].

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z HS w Polsce (szczegóły w analizie wpływu na budżet [63]), rozważana jednostka chorobowa spełnia kryterium choroby rzadkiej.

## 2.13. Jakość życia, niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz obciążenie chorobą

Hidradenitis suppurativa (HS) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się bolesnymi głębokimi zmianami w następstwie których dochodzi do powstawania ropni oraz bolesnych blizn [39, 40]. HS jest trudny do wyleczenia i wiąże się z wysokim obciążeniem chorobą i niepełnosprawnością, a także znacznymi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi i społeczno-ekonomicznymi [40].

Choroby współistniejące są powszechne w przypadku hidradenitis suppurativa i przyczyniają się do skrócenia oczekiwanej długości życia [39]. Ponadto pacjenci z HS doświadczają stygmatyzacji społecznej, izolacji, lęku i depresji. Myśli samobójcze i wskaźniki samobójstw są również podwyższone u pacjentów z HS [40]. Kliniczna prezentacja objawów HS jest niejednorodna często prowadzi do błędnej diagnozy.

Pacjenci obciążeni chorobą często doświadczają opóźnień w diagnozie, które wynosi średnio od 7 do 10 lat, między wystąpieniem objawów a rozpoznaniem HS [40, 41]. Potencjalne przyczyny tego stanu obejmują brak świadomości choroby, błędną diagnozę HS i zaniżanie liczby zgłaszających się pacjentów z powodu wstydu i skrępowania [40].

### 2.13.1. Jakość życia oraz unmet need

W wyniku przeglądu literatury mającego na celu identyfikację publikacji dotyczących jakości życia pacjentów, obciążenia chorobą oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych zidentyfikowano 4 istotne z perspektywy analizowanego problemu zdrowotnego źródła danych: *Ingram 2022* [40], *Gang 2020* [41], *Willems 2022* [39] oraz *Goldburg 2019* [42]

#### **Ingram 2022**

##### **Cel**

Celem badania *Ingram 2022* było opisanie klinicznie niezaspokojonych potrzeb w dużej, rzeczywistej populacji pacjentów z *hidradenitis suppurativa* w sześciu krajach (USA, Francji, Niemiec, Włoszech, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii), w tym uwzględnienie charakterystyki i ciężkości choroby, a także wpływu HS zgłaszanego zarówno przez lekarzy jak i chorych na jakość życia pacjentów (ang. *Quality of Life*, QoL).

##### **Metodyka i charakterystyka pacjentów**

Dane rejestrowano między listopadem 2020 roku a kwietniem 2021 roku. W badaniu wzięło udział 312 dermatologów oraz 1787 pacjentów z rozpoznaniem *hidradenitis suppurativa*. Średni wiek pacjentów wynosił 34,4 (SD=12,2) lata. Nasilenie choroby ocenione przez lekarza wyjściowo zostało sklasyfikowane jako łagodne u 66,0% (1179/1787), umiarkowane u 29,3% (523/1787) i ciężkie u 4,7% (85/1787) pacjentów. Pogorszenie lub brak stabilizacji objawów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy obserwowano u odpowiednio 17,1% i 12,6% przypadków zgłoszonych przez lekarza i pacjenta/opiekuna [40].

##### **Wyniki badania**

Pomimo otrzymania leczenia, wysoki odsetek pacjentów nadal odczuwał objawy HS tj.:

- ogólny ból/dyskomfort (49,5%),
- zapalenie/zaczerwienienie w obrębie zmian /ropnie (46,1%),
- świąd (29,9%).

Objawy te występowały częściej u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą. Najczęstszymi obszarami dotkniętymi zmianami chorobowymi, niezależnie od stopnia nasilenia choroby były pachy (60,4%), pachwiny (45,7%) oraz pośladki (26,5%) [40]. Szczegółowe dane zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Zgłaszana przez lekarza częstość występowania objawów choroby wpływających na jakość życia pacjentów - na początku badania (ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia choroby) [40]**

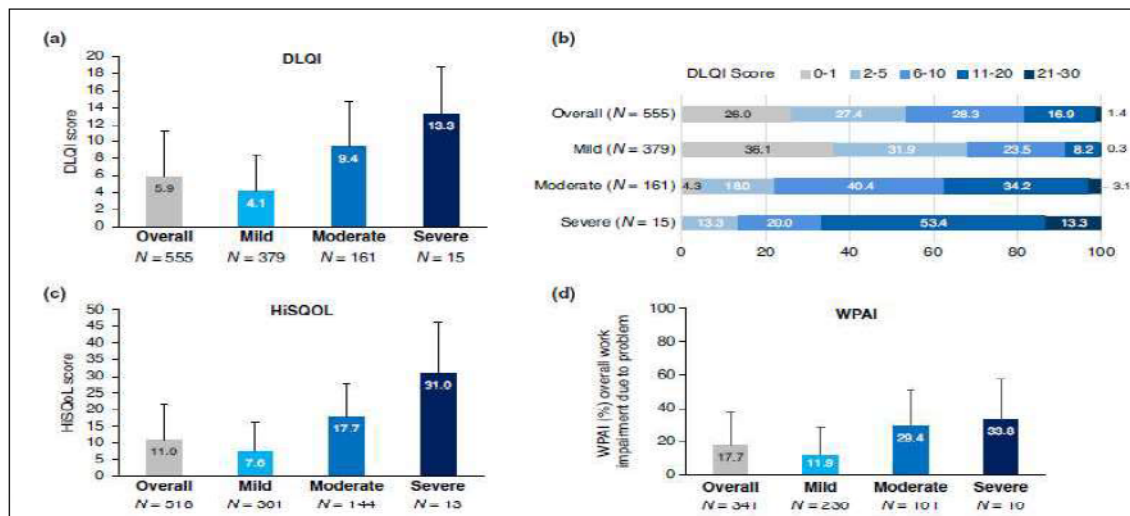
Objawy choroby oraz ich wpływ na jakość życia, n (%)	Ogółem	Stopień nasilenia	
		Umiarkowany	Ciężki
Liczebność, N	1787	523	85
Ogólny ból/dyskomfort	885 (49,5)	364 (69,6)	69 (81,2)
Zapalenie/zaczerwienienie zmian HS/ropnie	823 (46,1)	342 (65,4)	70 (82,4)
Świąd	535 (29,9)	183 (35,0)	19 (22,4)
Drenaż zmian/ropni HS	474 (26,5)	233 (44,6)	66 (77,6)
Ból podczas siedzenia	428 (24,0)	191 (36,5)	58 (68,2)
Ograniczony/bolesny ruch rąk/nóg	421 (23,6)	194 (37,1)	43 (50,6)
Zakażenie zmian/ropnie	295 (16,5)	141 (27,0)	33 (38,8)
Drenaż zmian z wydostającym się płynem o nieprzyjemnym zapachu	278 (15,6)	129 (24,7)	51 (60,0)
Niski nastrój/depresja	260 (14,5)	104 (19,9)	40 (47,1)
Zmęczenie	228 (12,8)	110 (21,0)	26 (30,6)
Liczba aktualnie dotkniętych chorobą obszarów ciała, średnia (SD)	2,4 (1,6)	2,7 (1,7)	4,2 (1,8)



Pacjenci zgłaszali istotny wpływ hidradenitis suppurativa na jakość ich życia. Średni wynik wg *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) niezależnie od stopnia nasilenia choroby wynosił 5,9 punkta (SD=5,4) [9,4 (SD=5,4) w stopniu umiarkowanym choroby oraz 13,3 (SD=5,5) w stopniu ciężkim. Średni wynik w skali *Hidradenitis Suppurativa Quality of Life* (HiSQoL) niezależnie od stopnia nasilenia choroby wynosił 11,0 (SD=10,6), co wskazuje na istotny oraz negatywny wpływ HS na jakość życia pacjentów.

37,3% (60/161) i 66,7% (10/15) pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stopniem nasilenia choroby doświadczało bardzo dużego wpływu na ich jakość życia.

Rysunek 4. Wpływ HS na ogólną jakość życia pacjenta ocenianą na początku badania [40]



Wykresy słupkowe przedstawiają (a) średnie wyniki DLQI, (b) odsetek pacjentów (%) z zakresami DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) (c) średnie wyniki HiSQoL (ang. *Hidradenitis Suppurativa Quality of Life*) oraz (d) ogólne pogorszenie wydajności oraz jakości pracy z powodu HS, WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*).

Badanych pacjentów pytano również o wpływ choroby na poszczególne obszary życia. Największe obciążenie chorobą dotyczyło domen takich jak wygląd osobisty i pewność siebie (15,1%, 87/577), nastrój (12,7%, 73/576), bliskie relacje osobiste (10,2%, 59/578), odczuć dotyczących przyszłości (6,8%, 39/573), zajęć rekreacyjnych (6,8%, 39/572) oraz motywacji (6,5%, 37/567) [40].

Badanie *Ingram 2022* [36] potwierdza, iż pacjenci z HS doświadczają dużego obciążenia chorobą pomimo aktywnego leczenia. Wyniki badania jednoznacznie wskazują na znaczące obciążenie, jak również złe „zarządzanie” chorobą (ang. *generally poorly managed*), które ma znaczący oraz negatywny wpływ na jakość życia pacjentów z HS.

## Badanie Gang 2020

### Cel

Podobnie jak w poprzedniej publikacji, w badaniu *Gang 2020* [41] oceniano niezaspokojone potrzeby z perspektywy pacjentów z hidradenitis suppurativa.

### Metodyka i charakterystyka pacjentów

W badaniu wzięło udział 1299 pacjentów z 14 krajów. Dane zbierano na podstawie kwestionariusza przeprowadzonego pomiędzy październikiem 2017 roku a lipcem 2018 roku.

Średni wiek w momencie wystąpienia objawów wynosił 20,5 (SD=9,3) lat, a średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 30,7 (SD=10,9) lat. Najczęściej stosowanym leczeniem były antybiotyki doustne (85,6%), kortykosteroidy (24,9%) oraz leki biologiczne (20,8%) [41]. Znaczna część pacjentów zgłaszała występowanie chorób współistniejących, były to m.in. lęk (36,2%), depresja (35,8%), otyłość (35,1%), trądzik (31,2%), nadciśnienie



(14,9%), zespół policystycznych jajników (14,2%), wysoki poziom cholesterolu (11,2%), niepełnosprawność (10,2%), cukrzyca (9%), myśli samobójcze (7,9%) czy bezpłodność (5,7%).

### Wyniki badania

Większość uczestników zgłosiła, że HS wpłynęła na ich życie w sposób umiarkowany (27,2%) lub bardzo mocno/mocno (43,3%) w ciągu ostatniego tygodnia. 45,9% pacjentów była niezadowolona lub bardzo niezadowolona z obecnego leczenia. Powodem tego stanu była niska skuteczność (42,1%), występowanie zdarzeń niepożądanych (18,9%), koszty (10,5%), niedogodności (10,2%) oraz inwazyjność leczenia (7,5%) [41].

### Badanie Willems 2022

#### Cel

Celem badania *Willems 2022* [39] była identyfikacja niezaspokojonych potrzeb oraz istotnych kwestii dotyczących leczenia z perspektywy pacjentów jak i pracowników ochrony zdrowia.

#### Metodyka i charakterystyka pacjentów

Badanie składało się z 28 wywiadów jakościowych z 12 dorosłymi pacjentami oraz 16 pracownikami ochrony zdrowia (dermatolodzy i chirurdzy doświadczeni w leczeniu HS). Pacjenci biorący udział w badaniu mieli średnio 41,6 (28–64) lat, pochodzili z pięciu krajów europejskich (83%) lub USA (17%). Czas od rozpoznania HS u pacjentów wynosił średnio 11,2 (2-30) lat. Większość uczestników doświadczyła wszystkich stadiów nasilenia choroby oraz stosowała szereg interwencji dostępnych w leczeniu HS, w tym terapii biologicznych. Większość obu grup (>58%) wskazała, że ma doświadczenie w stosowaniu pozarejestrowanych metod leczenia HS [39].

### Wyniki badania

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane niezaspokojone potrzeby związane z wynikami leczenia HS oraz procesem opieki.

**Tabela 5. Identyfikacja niezaspokojonych potrzeb związanych z wynikami leczenia oraz procesem opieki w leczeniu hidradenitis suppurativa [39]**

Niezaspokojone potrzeby związane z wynikami leczenia	Charakterystyka niezaspokojonych potrzeb w zakresie opieki przez respondentów	Pacjenci [N=12]; n (%)	Pracownicy ochrony zdrowia [N=16]; n (%)
Wpływ na jakość życia	Brak poprawy jakości życia; zdrowie psychiczne; produktywność; życie społeczne; intymność; ograniczenia związane ze stylem życia	11 (92)	14 (88)
Skuteczność	Niewystarczająca kontrola lub redukcja zmian, guzków, lub drenażowe przetoki; brak wpływu na stan zapalny, zaostrzenia lub inne objawy; niski odsetek odpowiedzi na leczenie, skuteczność lub prawdopodobieństwo odpowiedzi; niewystarczająca satysfakcja pacjentów z leczenia	10 (83)	14 (88)
Kontrola bólu	Niewystarczająca redukcja, kontrola lub poprawa bólu	9 (75)	11 (69)
Czas trwania efektu	Słabe utrzymanie się efektu; niska trwałość efektu; częsta utrata odpowiedzi lub nawrót choroby	7 (58)	11 (69)
Skutki uboczne	Skutki uboczne dotyczące antybiotyków lub leków biologicznych; interakcje lek-lek; komplikacje związane z występowaniem chorób współistniejących; konsekwencje przeprowadzanych operacji	8 (67)	8 (50)
Progresja choroby	Niewystarczające zatrzymanie postępu choroby lub nasilenie choroby	5 (42)	9 (56)
Wygląd skóry	Niezadowolający wygląd skóry dotkniętej zmianami lub bliznami	7 (58)	4 (25)
Czas do rozpoczęcia działania terapii	Powolny początek działania terapii lub odpowiedzi na leczenie; trudne wczesne przewidywanie późniejszego sukcesu leczenia	4 (33)	5 (31)

Niezaspokojone potrzeby związane z procesem opieki	Charakterystyka niezaspokojonych potrzeb w zakresie opieki przez respondentów	Pacjenci [N=12]; n (%)	Pracownicy ochrony zdrowia [N=16]; n (%)
Terminowa diagnoza	Opóźniona, błędna lub brak postawionej diagnozy	9 (75)	14 (88)
Świadomość choroby	Słaba ogólna świadomość oraz wiedza na temat HS; brak otrzymywania nieodpowiedniej opieki do czasu prawidłowej diagnozy	11 (92)	11 (69)
Funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej	Nieodpowiednia struktura opieki zdrowotnej; brak integracji opieki, działań następczych lub poradnictwa w zakresie samoopieki; duża odległość geograficzna do specjalisty HS; nieefektywność opieki spowodowana brakiem holistycznego podejścia do pacjenta	6 (50)	10 (63)
Wskazówki dotyczące pielęgnacji ran	Niewystarczająca edukacja pacjentów i pielęgniarek w zakresie pielęgnacji i leczenia ran specyficznych dla HS; brak opublikowanych wytycznych lub informacji dotyczących pielęgnacji ran	8 (67)	5 (31)
Proces wyboru terapii	Brak wspólnego podejmowania decyzji, zaangażowania pacjentów w leczenie	6 (50)	9 (56)
Dostęp do specjalistów HS	Długi czas oczekiwania; duża liczba skierowań na konsultację ze specjalistą HS	7 (58)	4 (25)
Koszty leczenia ran	Wysoki koszt opatrunków, bandaży lub produktów do pielęgnacji skóry/higieny; Ograniczony zwrot kosztów lub pokrycia kosztów zaopatrzenia w leczenie ran	8 (67)	1 (6)
Koszty leczenia	Wysokie koszty leczenia ponoszone przez pacjentów; niski zwrot kosztów; ograniczony wybór leczenia	4 (33)	5 (31)

Najczęściej zgłaszanymi niezaspokojonymi potrzebami pacjentów i pracowników ochrony zdrowia były brak poprawy jakości życia, niska skuteczność leczenia, nieodpowiednia kontrola bólu, niska świadomość choroby i opóźniona diagnoza. Niska skuteczność dostępnych interwencji, w szczególności niski wskaźnik odpowiedzi na leczenie, co zostało podkreślone przez 9 pacjentów i 14 pracowników ochrony zdrowia. Nieodpowiednie leczenie bólu było postrzegane przez obie grupy jako ważna niezaspokojona potrzeba medyczna, która jest często pomijana z powodu priorytetowego traktowania poprawy wizualnych lub zapalnych objawów HS. Jedenastu pracowników ochrony zdrowia podkreśliło niską trwałość skuteczności leczenia obecnych interwencji oraz brak możliwości zatrzymania postępu choroby u pacjentów. Ośmiu respondentów w obu grupach wyraziło obawy dotyczące skutków ubocznych dostępnych antybiotyków lub terapii biologicznych, interakcji lek-lek oraz wysokiego obciążenia związanego z poddaniem się operacji. Postrzeganie niezaspokojonych potrzeb w zakresie opieki było w większości podobne między pacjentami a pracownikami służby zdrowia, chociaż pacjenci częściej podkreślali niezdolność obecnych opcji opieki do poprawy wyglądu lub zapobiegania bliznom. Pacjenci często zgłaszali opóźnienia w otrzymaniu prawidłowej diagnozy medycznej, uważane za spowodowane niską świadomością choroby u lekarzy rodzinnych i dermatologów. Czternastu lekarzy potwierdziło ten problem, wyjaśniając, że pacjenci często doświadczają błędnych diagnoz i nieskutecznych wskazówek dotyczących leczenia, dopóki HS nie zostanie prawidłowo zdiagnozowany przez specjalistę. Pracownicy ochrony zdrowia podkreślali również brak skoordynowanych działań oraz współpracy pomiędzy lekarzami rodzinnymi, dermatologami, chirurgami, farmaceutami oraz pielęgniarkami. Ośmiu pacjentów podzieliło obawy dotyczące niewystarczających wskazówek dotyczących leczenia i pielęgnacji ran otrzymanych przez pielęgniarki i pracowników ochrony zdrowia [39].

Wielu pacjentów podkreśliło również bardzo wysokie koszty opatrunków na rany i produktów do pielęgnacji skóry. Respondenci zaznaczyli również brak lub ograniczony dostęp do specjalistów HS. Bariera dostępu do lekarzy były szczególnie niepokojące dla pacjentów podczas zaostrzeń choroby, ponieważ pacjenci odczuwali, że większość pracowników oddziałów ratunkowych nie jest świadoma HS i nie może zapewnić odpowiedniej, pilnej lub nagłej opieki w takich przypadkach [39].

### Goldburg 2019

Ponadto w oparciu o informacje przedstawione w publikacji *Goldburg 2019* [42], depresja, niepokój, ból, wysoki wskaźnik BMI (powyżej >25) i niezdolność do pracy to główne czynniki wpływające na jakość życia. Depresja i ból związane z chorobą prowadzą do upośledzenia społecznego i zawodowego. Pacjenci zgłaszają zakłopotanie związane z chorobą, niezdolność do uczestniczenia w zajęciach społecznych i sportowych. Depresja występuje u 5,9–42,9% pacjentów, zarówno w populacji pediatrycznej, jak również dorosłych. Ból dotyka do 97% pacjentów z HS i jest definiowany jako znacznie gorszy w porównaniu z łuszczycą oraz innymi chorobami. Wyniki dwóch badań (*Delany 2018*, *Kjaersgaare 2018*) przedstawionych w publikacji *Goldburg 2019* [42] wskazują, iż 21,3–25,2% osób z HS jest bezrobotnych, w tym 9,4% pacjentów pozostaje bez pracy z powodu niepełnosprawności związanej z chorobą. Wśród 4% pacjentów z HS obserwowano stosowanie substancji psychoaktywnych oraz alkoholu, względem 2% pacjentów, u których nie występował HS. Niepokojący jest również fakt, iż wśród osób z HS ryzyko wystąpienia samobójstw jest ponad 2-krotnie wyższe niż ryzyko wśród pacjentów chorych na łuszczycę [42].

Podsumowując, HS znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów w szczególności w zakresie wyglądu, pewności siebie, nastroju, bliskich relacji osobistych oraz sposobu spędzania wolnego czasu. Największy oraz niekorzystny wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjentów odnotowano u pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Obecne leczenie hidradenitis suppurativa oraz proces opieki zdrowotnej pozostawiają pacjentów i pracowników ochrony zdrowia z wysokim poziomem niezaspokojonych potrzeb ze względu na niską skuteczność leczenia oraz nieodpowiednie leczenie bólu. Ponadto, HS nie jest odpowiednio kontrolowany w populacji ogólnej, co prowadzi do zaostrzeń i progresji choroby w czasie [39, 40, 41].

**Powyższe badania, wskazują, iż choroba hidradenitis suppurativa związana jest ze znacznym obciążeniem dla pacjenta wynikającym z obecności niezaspokojonych potrzeb w zakresie m.in dostępu do szybkiej oraz prawidłowej diagnozy, jak również skutecznej terapii pozwalającej na poprawę jakości życia pacjentów z HS.**

Hidradenitis suppurativa stanowi trudną do wyleczenia jednostkę chorobową. Konwencjonalna antybiotykoterapia systemowa pełni rolę wspomagającą proces leczenia w przypadku ciężkiej postaci choroby ze względu na niższą skuteczność leczenia w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz większą częstość nawrotów choroby. Do potencjalnych długoterminowych negatywnych skutków antybiotykoterapii należy uodpornienie się pacjentów na antybiotyki. Oporność na klindamycynę obserwowano u 65,6% pacjentów oraz u 69,3% pacjentów stosujących rifampicynę [49, 80, 81]. Badania będące opisami przypadków wskazują iż, leczenie immunosupresantami skutkuje poprawą stanu zdrowia pacjentów jeśli chodzi o obecność zmian chorobowych, niemniej jednak może prowadzić do częstszych nadkażeń [49, 82]. Badania dotyczące leczenia pacjentów z HS acytretną wskazują na poprawę stanu zdrowia pacjentów, niemniej jednak związane są z wysoką toksycznością leczenia oraz wysokim wskaźnikiem przerwania terapii z powodu braku skuteczności oraz zdarzeń niepożądanych. Acytretna jest lekiem przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży ze względu na teratogeny wpływ leczenia [49, 83, 29, 84].

Leczenie chirurgiczne oraz jego zakres zależą od lokalizacji oraz rozległości zmian chorobowych. Większość zabiegów operacyjnych przeprowadzana jest wśród pacjentów z II (40%) lub III stadium zaawansowania choroby (60%) [48, 85, 29, 86, 87]. Średni okres gojenia się rany wynosi 8 tygodni. Powrót do zdrowia pacjentów może być utrudniony ze względu na możliwość pojawienia się komplikacji po zabiegu w postaci infekcji, przykurczy stanów oraz blizn [88, 89]. Ocena satysfakcji leczenia przeprowadzona wśród pacjentów z HS wskazuje na wysoki, tj. 41% wskaźnik nawrotów choroby [90].

Badania typu RWD wskazują iż, wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego zapobiega powstawaniu nieodwracalnych zmian w strukturze skóry oraz opóźnia progresję do cięższej postaci choroby obejmującej powstawanie przetok, tuneli oraz rozległych blizn. Terapia biologiczna posiada znaczący pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów z HS [91, 92]. Adalimumab jako jedyny lek zarejestrowany w leczeniu pacjentów z HS



wykazuje odpowiedź na leczenie wg HiSCR u niemal 50% pacjentów podczas 12 tygodni leczenia [93]. Niemniej jednak w ciągu kolejnych 24 tygodni terapii zaobserwowano utratę odpowiedzi na leczeni uzyskaną podczas pierwszych 12 tygodni leczenia [94]. Terapia adalimumabem związana jest z zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji prowadzących do hospitalizacji lub zgonu [95, 96]. W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępności do leków biologicznych pozwalających na zapewnienie pacjentom z HS długoterminowej skuteczności klinicznej.

Ponadto, należy podkreślić, iż pacjenci z HS doświadczają pogorszenia jakości życia, która wg wskaźnika DLQI wynosi średnio 13,1 punkta w przypadku pacjentów w II stadium Hurley i 20,4 punkta wśród pacjentów w III stadium Hurley (tj. 11-20 pkt. - mocno obniżona jakość życia; 21-30 pkt. bardzo mocno obniżona jakość życia) w odniesieniu do codziennych czynności, objawów i odczuć pacjentów [72]. Pacjenci z HS zgłaszają największy negatywny wpływ choroby na jakość życia (jakość życia uwarunkowana standem zdrowia; HRQoL) w porównaniu z pacjentami z innymi powszechnie występującymi chorobami dermatologicznymi [73, 74, 75].

Hidradenitis suppurativa stanowi jednostkę chorobową która prowadzi do redukcji oczekiwanej długości życia pacjentów do 60,5 roku, względem 71,1 roku w porównaniu z pacjentami chorującymi na łuszczycę [67, 68, 69, 70, 71, 76, 77].

## 2.14. Obciążenie chorobą

### Choroby współwystępujące

Pacjenci z HS zmagają się z wieloma ogólnoustrojowymi chorobami współistniejącymi, w tym problemami ze zdrowiem psychicznym, upośledzeniem jakości życia i dużymi obciążeniami ekonomicznymi, a brak świadomości choroby wśród lekarzy utrudnia szybką diagnozę HS. Wyniszczający charakter i wysoka współchorobowość HS mają duży wpływ psychospołeczny na pacjentów, ponieważ cierpią oni z powodu stygmatyzacji społecznej, izolacji, lęku i depresji, a ich opiekunowie również są poważnie dotknięci skutkami choroby.

Do współwystępujących z HS jednostek chorobowych należą m.in:

- **Zaburzenia psychiczne:** u 43% pacjentów z HS zdiagnozowano depresję [67], natomiast badania wskazują, że pacjenci z HS są bardziej narażeni na śmierć z powodu samobójstwa w porównaniu z ogólną populacją pacjentów [68];
- **Zespół metaboliczny i sercowo-naczyniowy:** 50,6% częstsze występowanie u pacjentów z HS w porównaniu z ogólną populacją pacjentów [69];
- **Nowotwory złośliwe:** o 50% wyższa częstość występowania wszystkich typów nowotworów
- u pacjentów z HS w porównaniu z populacją ogólną [70];

Zespół policystycznych jajników: pacjentki z HS są 2 razy bardziej narażone na rozwój PCOS względem pacjentek zdrowych, istnieje zwiększone ryzyko choroby u osób z otyłością i/lub cukrzycą [71].

### Wpływ HS na jakość życia opiekunów/partnerów

Hidradenitis suppurativa znacząco wpływa nie tylko na pacjentów, ale także ich opiekunów i partnerów. W badaniu *Włodarek 2020* [43], opartym na kwestionariuszu FDLQI (ang. *Family Dermatology Life Quality Index*), 82% opiekunów/partnerów pacjentów chorujących na HS wskazała, iż jakość ich życia jest obniżona.

Raportowane najczęściej obniżenie jakości życia opiekunów związane było z wydatkami/nakładami finansowymi ponoszonymi na opiekę nad chorym z HS, obejmującymi koszt leków oraz konsultacji lekarskich (74% respondentów).

Ponadto, wskazywano na obniżenie jakości życia w związku z bardzo częstym poczuciem stresu emocjonalnego (64% respondentów) oraz upośledzeniem dobrostanu fizycznego (64% respondentów). Przeprowadzona analiza potwierdziła, iż obniżenie jakości życia partnerów/opiekunów było ściśle skorelowane z stopniem ciężkości HS.

## 2.15. Obciążenie ekonomiczne

Występowanie HS wraz z chorobami towarzyszącymi przekłada się na wysokie koszty bezpośrednie oraz pośrednie wynikające z ciężkiego i uporczywego dla pacjentów przebiegu choroby związane z częstą hospitalizacją pacjentów, utratą produktywności oraz wysokimi kosztami leczenia HS.

Częstość hospitalizacji wśród pacjentów z HS jest o 4,7% wyższa względem pacjentów z łuszczycą oraz o 7% względem zdrowych pacjentów, tj. bez HS.

Wśród osób z HS obserwowano również częstsze wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym względem pacjentów chorujących na łuszczycę (częstość wyższa o 1,1%) oraz o 1,7% częściej względem pacjentów zdrowych, stanowiących zdrową grupę kontrolną. Wśród pacjentów z HS odnotowano wyższe względem pacjentów z łuszczycą oraz pacjentów zdrowych, tj. bez HS koszty wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym o odpowiednio 340 dolarów i 500 dolarów [78].

### Wpływ HS na produktywność pacjentów

W badaniu *Ingram 2022* [40] analizowano wydajności oraz jakości pracy wśród pacjentów z HS w oparciu o kwestionariusz WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*). Uzyskane dane wskazują, iż średnie ogólne pogorszenie wydajności pracy wynoszące 17,7% jest silnie skorygowane ze wzrostem ciężkości choroby [40].

W jednoośrodkowym badaniu przekrojowym *Yao 2020* [44] przeprowadzonym w Danii, analizowano absenteizm, prezenteizm oraz upośledzenie codziennych czynności wśród pacjentów z HS w stopniu I-III, w oparciu o kwestionariusz WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*). Spośród 100 pacjentów uczestniczących w badaniu, zaledwie 57 osób było zatrudnionych, z czego 21,2% zaraportowało utratę pracy, natomiast w przypadku 60,4% pacjentów odnotowano utratę wydajności pracy w tygodniu poprzedzającym, która związana była z HS. Ogółem, wydajność pracy wśród badanych pacjentów z HS uległa redukcji o 26,6% [44].

Wyniki badania obserwacyjnego *Kimball 2020* [45], bazującego na danych pochodzących z rejestrów prowadzonych w 12 krajach wskazują, iż absenteizm oraz prezenteizm dotyczył odpowiednio 23,9% i 63,7% dorosłych pacjentów z HS w stopniu II i III wg skali Hurley. Ogólnie, upośledzenie wydajności pracy wśród pracujących dorosłych z HS odnotowano u 76,5% pacjentów, natomiast pewien stopień upośledzenia codziennych aktywności w związku z HS obserwowano u 89% pacjentów z HS w II lub III stopniu nasilenia wg Hurley.

### Koszty pośrednie w HS

Hidradenitis suppurativa związany jest z kosztami pośrednimi związanymi z koniecznością hospitalizacji pacjentów, która wpływa na produktywność osób chorujących na HS.

Roczny dochód pacjentów z HS jest niższy o 54,926 dolarów względem 62,357 dolarów w przypadku osób zdrowych (ang. *patients with HS vs healthy controls*).

Wśród pacjentów z HS obserwowano wyższą liczbę dni w czasie których pacjenci nie byli obecni w pracy względem osób zdrowych (18,8 dnia vs 7,7 dnia). W grupie pacjentów z HS obserwowano wyższe koszty absenteizmu względem osób zdrowych (1,598 dolarów vs 1,021 dolarów), jak również wyższe koszty związane z niepełnosprawnością pacjentów (ang. *disability costs*) (1,328 dolarów vs 461 dolarów) [79]

Podsumowując, hidradenitis suppurativa:

- charakteryzuje się przewlekłymi, nawracającymi guzkami, ropniami oraz przetokami, bliznowaceniem oraz bólem związanym z chorobą,
- obecność niezaspokojonych potrzeb m.in. w zakresie wczesnej oraz prawidłowej diagnozy choroby oraz dostępu do skutecznych terapii istotnie pogarsza jakość życia pacjentów w zakresie codziennych aktywności oraz funkcjonowania społecznego.

- HS obniża również jakość życia opiekunów chorych.
- HS znacząco wpływa na finanse gospodarstw domowych ze względu na zmniejszoną produktywność pacjentów oraz wysokie koszty związane z leczeniem HS.
- HS związane jest również ze znacznymi kosztami pośrednimi wynikającymi z absenteizmu, prezenteizmu, utraty produktywności lub niezdolnością pacjentów do pracy.

**Biorąc powyższe pod uwagę, należy wnioskować, iż społeczno-ekonomiczne obciążenie hidradenitis suppurativa jest wysokie, w związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie jak najwcześniejszego dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej terapii HS.**

## 2.16. Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie medyczne w hidradenitis suppurativa opiera się na leczeniu farmakologicznym oraz procedurach zabiegowych. Dodatkowo, pacjentom zmagającym się z tym schorzeniem zaleca się modyfikację stylu życia poprzez zaprzestanie palenia tytoniu, obniżenie masy ciała, właściwą higienę, unikanie urazów skóry, noszenie luźnej bielizny oraz doraźne stosowanie leków przeciwbólowych [25].

W przypadku pierwszego oraz drugiego stopnia nasilenia choroby w skali Hurleya większość wytycznych zaleca stosowanie terapii miejscowych (rezorcynolu, antyseptyków, klindamycyny oraz iniekcji kortykosteroidów do zmiany chorobowej).

W II oraz III stopniu nasilenia HS w skali Hurleya stosuje się **systemową antybiotykoterapię w postaci tetracykliny i jej pochodnych (doksycykliny, minocykliny)**. W przypadku niepowodzenia terapią tetracykliną zaleca się stosowanie klindamycyny z ryfampicyną.

**Analizowane wytyczne wskazują, że adalimumab jest pierwszą linią leczenia biologicznego (stosowaną po antybiotykoterapii). Drugą linią leczenia biologicznego, zaraz po adalimumabie jest infliksymab.** Wytyczne brazylijskie wskazują również sekukinumab, jako opcję terapeutyczną rekomendowaną do stosowania wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem HS opornym na leczenie. Do innych dostępnych leków biologicznych należą także: anakinra, kanakinumab, ustekinumab oraz etanercept.

W II oraz III stopniu nasilenia choroby w skali Hurleya stosuje się również retinoidy, tj. acytretynę, izotretynoinę, alitretotyninę, podawane jako II lub III linia leczenia po antybiotykoterapii. W ciężkim oraz umiarkowanym stopniu nasilenia HS stosuje się również terapię hormonalną (cyproteron z etynyloestradiolem, finasteryd, spironolakton oraz metforminę), a także immunosupresanty podawane ogólnoustrojowo, w postaci kortykosteroidów systemowych lub cyklosporyny).

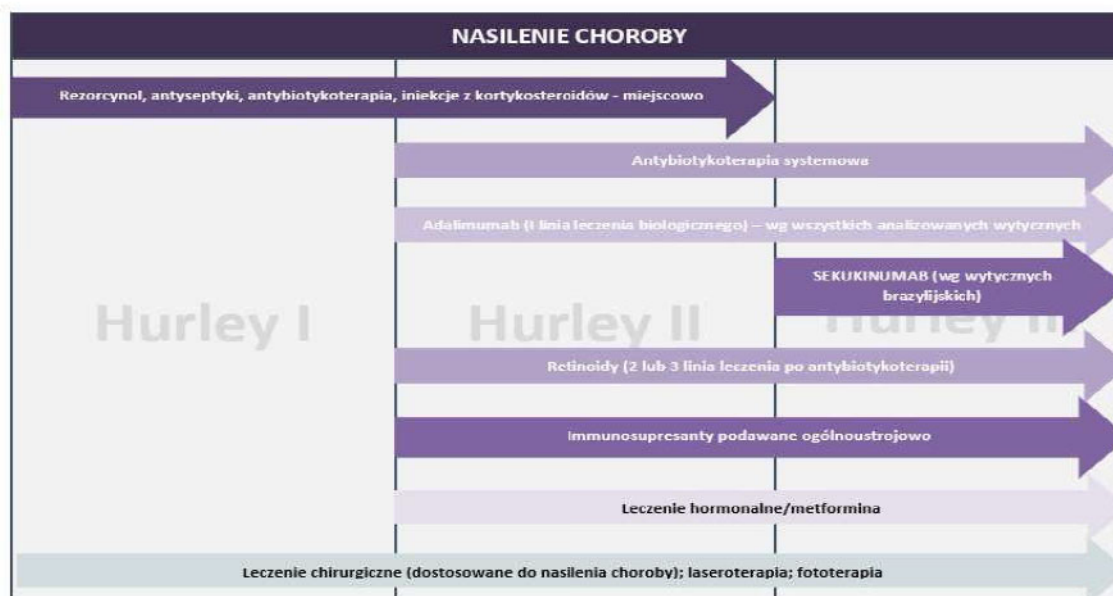
Do innych metod stosowanych w leczeniu HS należą: laseroterapia (Nd:YAG laser, laser ablacyjny CO<sub>2</sub>), fototerapia (terapia fotodynamiczna, intensywne światło pulsacyjne), tlen hiperbaryczny, cynk – jako terapia uzupełniająca.

Na każdym etapie nasilenia choroby zalecane jest leczenie chirurgiczne, w postaci nacięć i drenażu, deroofingu, ograniczonego wycięcia zmiany lub radykalnego (szerokiego) wycięcia zmiany.

Poniżej przedstawiono graficzne podsumowanie wytycznych leczenia HS.



Rysunek 5. Podsumowanie wytycznych leczenia hidradenitis suppurativa [46-60]



Należy podkreślić, iż obecnie w Polsce żaden z leków biologicznych wskazywanych w wytycznych klinicznych, jako opcja rekomendowana do zastosowania w docelowej populacji pacjentów z HS nie jest finansowany ze środków publicznych dla szerszej grupy pacjentów np. w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę przewlekły oraz bardzo obciążający dla pacjenta charakter choroby, skutkujący bólem, znaczącym obniżeniem jakości życia pacjentów i opiekunów, w tym zaburzeniami psychicznymi pacjentów, wycofaniem z relacji społecznych oraz utratą produktywności jednoznacznie wskazuje na występującą obecnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę w zakresie m.in dostępu do szybkiej oraz prawidłowej diagnozy, jak również skutecznej terapii pacjentów z HS.

### 2.16.1. Praktyka kliniczna w Polsce

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w przebiegu hidradenitis suppurativa.

Według wykładu dermatolog profesor Ireny Waleckiej [46] sposób postępowania terapeutycznego wśród pacjentów z HS uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby w skali Hurley.

#### I stopień zaawansowania choroby

Leczenie HS w stopniu łagodnym może opierać się na leczeniu chirurgicznym skorelowanym z leczeniem miejscowym 1% klindamycyną w postaci płynnej, podawanej 2 razy dziennie przez 3 miesiące. W przypadku pierwszego stopnia nasilenia w skali Hurleya, bez głębokich ropni zapalnych zaleca się stosowanie doustnej tetracykliny w dawce 500 mg dwa razy dziennie przez 4 miesiące. Jeśli terapia jest nieskuteczna lub pacjent wykazuje objawy drugiego stopnia w skali Hurleya zaleca się podawanie klindamycyny w dawce 300 mg dwa razy dziennie z ryfampicyną 600 mg raz dziennie lub 300 mg dwa razy dziennie przez okres 10 tygodni. Jeśli wyżej wymienione leki są nieskuteczne lub pacjent nie toleruje antybiotyków doustnych zaleca się podanie leku biologicznego w postaci adalimumabu w dawce 160 mg na początku trwania terapii, między 2-3 tygodniem trwania terapii – w dawce 80 mg, a od 4 tygodnia trwania terapii w dawce 40 mg [46].

#### II stopień zaawansowania choroby

Podobnie jak w przypadku leczenia pierwszego stopnia HS, w terapii II rzutu możliwe do zastosowania jest leczenie chirurgiczne. W przypadku nieskuteczności leczenia adalimumabem, zaleca się stosowanie infliksymabem w dawce 5mg /kg na początku trwania terapii, w 2 oraz 4 tygodniu, a następnie co 8 tygodni. W przypadku braku

odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach, zaleca się rozważenie innej metody leczenia., w postaci systemowych glikokortykosteroidach, retinoidach w postaci acytretyny lub etretyny lub podanie miejscowo: glukonianu cynku, Pigmentum Castellani oraz preparatów z rezorcyną [46].

### III stopień zaawansowania choroby

W leczeniu III stopnia zaawansowania choroby, wymieniane jest leczenie chirurgiczne, kolchicyna w dawce 0,5 mg dwa razy dziennie przez okres 6 miesięcy lub toksyna botulinowa lub izotretynoina lub dapson lub cyklosporyna w dawkach 2,5-5 mg/kg m.c/d lub leczenie hormonalne. W przypadku braku efektu standardowej antybiotykoterapii można stosować fluorochinolony, ertapenem (ciężkie przypadki i.v.), minocyklinę [46].

Leczenie chirurgiczne, które można zastosować w każdym stadium zaawansowania choroby (w razie potrzeby) polega na nacinaniu ropni oraz drenażu, usuwanie poszczególnych zmian chorobowych (przy użyciu deroofingu, elektorchirurgii, laseru CO<sub>2</sub>, wycięcia), a także wycięcia chorobowo zmienionych obszarów (zabieg ograniczony) lub wycięciu obszarów zmienionych chorobowo wraz z usunięciem całego regionu skóry, w którym choroba mogłaby się dalej rozprzestrzeniać (zabieg rozległy). Druga metoda daje niższe ryzyko nawrotu choroby w danym obszarze, ale też wiąże się z trudniejszym gojeniem się rany [46]. W leczeniu zmian chorobowych stosuje się również zabieg chirurgiczny z użyciem lasera CO<sub>2</sub>. W tym celu podaje się znieczulenie miejscowe z wykorzystaniem lidokainy. Gojenie przez ziarninowanie trwa średnio 8,8 tygodnia z rezultatami estetycznymi od akceptowalnych do doskonałych. Ten rodzaj zabiegu nie zmniejsza ogranicza zakresu ruchu pacjenta [46]. Podsumowując HS jest trudną do leczenia jednostką chorobową, terapia konwencjonalna często daje jedynie początkową ulgę w łagodzeniu objawów a interwencja chirurgiczna może prowadzić do nieodwracalnych blizn u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią HS.

## 2.16.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hidradenitis suppurativa.

Łącznie odnaleziono **12 zagranicznych wytycznych**: *British Association of Dermatologists* z 2018 roku [47], *US and Canadian HS Foundations* z 2019 roku [48,49], *HS ALLIANCE* z 2019 roku [50], *Canadian Dermatology Association* z 2018 roku [51], *Canadian Dermatology Association consensus group* z 2017 roku [52], *European HS Foundation* z 2016 roku [53], *European Academy of Dermatology and Venereology* z 2015 roku [29], *Swiss consensus group* z 2017 roku [55], *Brazilian Society of Dermatology* z 2019 roku [56], australijskie wytyczne z 2018 roku (*Smith 2018* [57]), francuskie wytyczne z 2021 roku (*Bertolotti 2021* [58]) oraz chińskie wytyczne z 2021 roku (*Fang 2021* [59]).

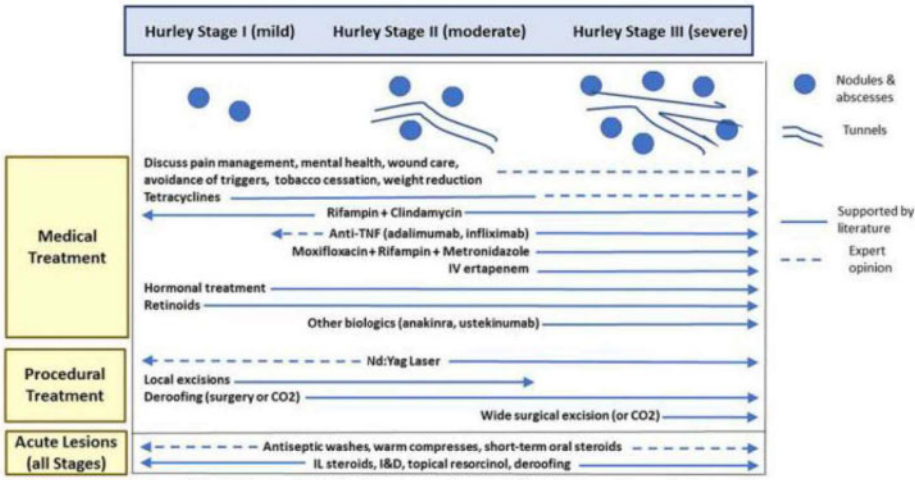
Szczególną uwagę zwrócono na najbardziej aktualne zalecenia z lat 2019 - 2022. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono szczegółowe zalecenia postępowania klinicznego w leczeniu hidradenitis suppurativa

Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu *hidradenitis suppurativa*

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
<b>British Association of Dermatologists 2018 (BAD) [47]</b>	Wytyczne brytyjskie zalecają stosowanie w leczeniu HS: <b>Leczenie miejscowe:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>o klindamycynę (do rozważenia);</li><li>o iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w leczeniu zmian w fazie ostrej);</li></ul> <b>Antybiotyki:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>o doksycyklinę lub lymecyklinę;</li><li>o klindamycynę z ryfampicyną (u pacjentów niereagujących na doustne tetracykliny);</li><li>o dapson (w przypadku braku reakcji na inną antybiotykoterapię);</li></ul> <b>Leki biologiczne:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>o adalimumab (u pacjentów w wieku ≥12 lat z umiarkowanym lub ciężkim HS nieodpowiadającym na konwencjonalne leczenie systemowe);</li></ul>



Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ infliksymab (do rozważenia w umiarkowanym-ciężkim HS, nie reagującym na adalimumab);</li> </ul> <p>Wytyczne brytyjskie nie zalecają stosowania anakinry oraz ustekinumabu oraz etanerceptu ze względu na niewystarczające dowody naukowe.</p> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metforminę (do rozważenia w HS ze współistniejącą cukrzycą, zespołem policystycznych jajników lub ciążą);</li> </ul> <p>Nie zalecają natomiast stosowania cyproteronu z etynyloestradiolem, finasterydu oraz spironolaktonu.</p> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretynę (u mężczyzn i nieplodnych kobiet niereagujących na antybiotykoterapię);</li> </ul> <p>Wytyczne nie zalecają natomiast stosowania izotretynoiny oraz cynku.</p> <p>Wytyczne <i>BAD</i> nie rekomendują stosowania fototerapii oraz laseroterapii.</p> <p>Zaleca się stosowanie <b>radykalnego zabiegu chirurgicznego</b> w celu minimalizacji ryzyka nawrotu w przypadku niepowodzenia konwencjonalnej terapii systemowej.</p>
<p><i>US and Canadian HS Foundations 2019 [48,49]</i></p>	<p>Wytyczne amerykańskie i kanadyjskie zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ klindamycynę (niesie ze sobą wysokie ryzyko oporności bakterii);</li> <li>○ rezorcynę 15% w postaci kremu (zalecana, ale może wywoływać kontaktowe zapalenie skóry);</li> <li>○ przemywanie zmian chlorheksydyną, pirytionianem lub innymi płynami antybakteryjnymi jest poparte opinią eksperta;</li> <li>○ zaleca się stosowanie kortykosteroidów wewnątrzogniskowych w stanach zapalnych na podstawie słabych dowodów dotyczących krótkotrwałej kontroli zaostrzeń HS.</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny są zalecane w łagodnym do umiarkowanego HS przez 12-tygodniowy okres lub jako długotrwałe leczenie podtrzymujące;</li> <li>○ klindamycyna z ryfampicyną są skuteczne w leczeniu drugiego rzutu w łagodnej do umiarkowanej postaci choroby, jako leczenie pierwszego rzutu lub wspomagająco w ciężkiej postaci HS;</li> <li>○ połączenie moxifloxacinu, metronidazolu oraz ryfampicyny jest zalecane jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w umiarkowanej do ciężkiej HS;</li> <li>○ dapson może być skuteczny u mniejszości pacjentów z chorobą I lub II stopnia Hurley’a jako długotrwała terapia podtrzymująca.</li> </ul> <p>Określenie czasu trwania i częstotliwości stosowania antybiotyków powinno zrównoważyć korzyści otrzymywane przez każdego pacjenta z ryzykiem oporności na antybiotyki. Odnotowano częste nawroty choroby po zaprzestaniu stosowania antybiotyków.</p> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab oraz o infliksymab, zalecane w leczeniu choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; w przypadku infliksymabu potrzebne są jednak badania dotyczące zakresu dawek w celu określenia optymalnej dawki do leczenia;</li> <li>○ anakinra, 100 mg na dobę, może być skuteczna w leczeniu HS; potrzebne są jednak badania dotyczące zakresu dawek w celu określenia optymalnej dawki do leczenia;</li> <li>○ ustekinumab, 45 do 90 mg podawany co 12 tygodni, może być skuteczny w HS; potrzebne są jednak badania kontrolowane placebo w zakresie dawkowania w celu określenia optymalnej dawki do leczenia.</li> </ul> <p>Ograniczone dostępne dane nie uzasadniają stosowania etanerceptu w leczeniu HS.</p> <p><b>Immunosupresanty:</b> kortykosteroidy systemowe (w zaostrzeniach lub jako terapia pomostowa do innych terapii; w leczeniu ciężkiego przebiegu HS).</p> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentek należy rozważyć stosowanie środków hormonalnych, w tym złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny, spironolaktonu, octanu cyproteronu, metforminy i finasterydu, jako monoterapię łagodnego do umiarkowanego HS lub w skojarzeniu z innymi lekami w ciężkiej postaci HS;</li> <li>○ anegdotyczne dane sugerują, że środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen mogą pogorszyć HS i należy ich unikać;</li> </ul>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o niewielka liczebność populacji, zmienne metody raportowania wyników oraz stroniczość są głównymi ograniczeniami we wszystkich opisanych dowodach stosowania terapii hormonalnych.</li> </ul> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o wyniki badań nad izotretynoiną są niejednoznaczne. Jego stosowanie należy rozważać tylko jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu lub u pacjentów z ciężkim współistniejącym trądzikiem;</li> <li>o acytretyna może być bardziej efektywna od izotretynoiny w leczeniu HS, ale brakuje solidnych badań porównawczych. Należy ją uznać za leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w HS.</li> </ul> <p><b>Laseroterapia</b> - względnie efektywna (dowody niepewne).</p> <p><b>Fototerapia</b> - intensywne światło pulsacyjne - efektywność poparta opisami przypadków.</p> <p><b>Laseroterapia – Nd:YAG laser</b> (neodymowo-yagowy, ang. <i>neodymium-doped yttrium aluminum garnet</i>) – stosowana w stadium II-III Hurley’a.</p> <p><b>Laser ablacyjny CO<sub>2</sub></b> – stosowany w rozległych zmianach przewlekłych w stadiach II-III Hurley’a.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nacięcie i drenaż – stosowany tylko w przypadku ostrego ropnia w celu złagodzenia bólu;</li> <li>o Deroofing i ograniczone wycięcie – stosowany w nawracających guzkach i przetokach;</li> <li>o Radykalny zabieg chirurgiczny – stosowany w rozległych przewlekłych zmianach.</li> </ul> <p>Poniżej zaprezentowano graf przedstawiający zalecane strategie leczenia.</p> <p><b>Rysunek 6. Przegląd strategii leczenia w zależności od stadium Hurley’a</b></p>  <p>The diagram illustrates treatment strategies for Hurley stages I (mild), II (moderate), and III (severe). It is organized into three main categories: Medical Treatment, Procedural Treatment, and Acute Lesions (all stages). Medical treatments include pain management, tetracyclines, hormonal treatment, retinoids, and other biologics. Procedural treatments include local excisions, deroofing, and wide surgical excision. Acute lesions are managed with antiseptic washes, warm compresses, and steroids. A legend indicates that solid blue circles represent nodules and abscesses, wavy lines represent tunnels, solid blue arrows indicate treatments supported by literature, and dashed blue arrows indicate treatments supported by expert opinion.</p>
<p><b>HS ALLIANCE 2019</b> <b>(international expert group from Europe and North America) [50]</b></p>	<p>Wytyczne międzynarodowej grupy ekspertów z Europy i Ameryki Północnej zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o klindamycynę (w stadiach I-II Hurley’a);</li> <li>o iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (pomocne w fazie ostrej razem z innym leczeniem we wszystkich stadiach Hurley’a);</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o tetracykliny i inne cykliny (w stadiach I-II Hurley’a);</li> <li>o klindamycynę z ryfampicyną;</li> <li>o metronidazol/moksofloksacylna/rifampicyna (w stadiach I/II Hurley’a);</li> <li>o dapson (?) dowody z pojedynczego badania;</li> <li>o ertapenem (u wybranych pacjentów z ciężkim HS).</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o adalimumab (lek biologiczny pierwszego wyboru u pacjentów z umiarkowanym-ciężkim HS po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego);</li> <li>o infliksymab (jako lek biologiczny 2 rzutu w przypadku umiarkowanego-ciężkiego HS);</li> <li>o anakinra (do rozważenia jako 3 linia leczenia biol. u pacjentów z umiarkowanym-ciężkim HS);</li> <li>o ustekinumab (?) potencjalnie skuteczny u pacjentów z umiarkowanym-ciężkim HS.</li> </ul> <p>Etanercept nie jest lekiem zalecanym w leczeniu HS.</p> <p><b>Immunosupresanty:</b> kortykosteroidy systemowe - prednizolon jako leczenie wspomagające w opornym HS.</p> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o acytretyna (w łagodnym i umiarkowanym HS);</li> <li>o cynk (doustnie i miejscowo w stadiach I-II Hurley'a).</li> </ul> <p><b>Laseroterapia – laser ablacyjny CO<sub>2</sub></b> jako alternatywa dla technik elektrochirurgicznych lub klasycznych skalpeli.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o nacięcie i drenaż (w przypadku napiętych/bolesnych ropni; nawrót prawie nieunikniony);</li> <li>o deroofing i ograniczone wycięcie (w przypadku pojedynczych lub nawracających zmian w stałych miejscach lub tworzenia przetok w ograniczonych obszarach);</li> <li>o radykalny zabieg chirurgiczny (w stadiach Hurley'a III, aby zapobiec dalszym nawrotom).</li> </ul>
<p><b>Canadian Dermatology Association 2018 [51]</b></p>	<p>Wytyczne <i>Canadian Dermatology Association</i> z 2018 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o rezorcynol (w II linii);</li> <li>o klindamycynę (w I linii w łagodnym HS);</li> <li>o iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w II linii).</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o tetracykliny i inne cykliny (w łagodnym HS - 1 linia);</li> <li>o klindamycynę z ryfampicyną (w umiarkowanej lub łagodnej postaci HS lub niereagującym na tetracykliny - 1 linia);</li> <li>o dapson (III linia).</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o adalimumab (I linia w umiarkowanym-ciężkim HS niereagującym na antybiotykoterapię);</li> <li>o infliksymab (II linia).</li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b> kortykosteroidy systemowe (II linia).</p> <p><b>Retinoidy i suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o acytretyna (II linia);</li> <li>o izotretynoina (III linia);</li> <li>o cynk (II linia).</li> </ul> <p><i>Canadian Dermatology Association 2018</i> zaleca stosowanie laseru ablacyjnego CO<sub>2</sub> (w stadiach II-III Hurley'a).</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o deroofing i ograniczone wycięcie (do rozważania w stadiach II-III Hurley'a);</li> <li>o radykalny zabieg chirurgiczny (do rozważania w stadiach II-III Hurley'a).</li> </ul>
<p><b>Canadian Dermatology Association consensus group 2017 [52]</b></p>	<p>Wytyczne <i>Canadian Dermatology Association consensus group</i> z 2017 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o rezorcynol;</li> <li>o klindamycynę;</li> <li>o iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w zaostrzeniach lub jako terapia ratunkowa wspomagająca leczenie systemowe).</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o tetracykliny i inne cykliny;</li> <li>o klindamycynę z ryfampicyną;</li> <li>o dapson (?) skuteczność w HS zgłaszana w opisach przypadków.</li> </ul>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (w umiarkowanym-ciężkim HS);</li> <li>○ infliksymab – nie zalecany (brak istotnej różnicy w porównaniu z placebo w HiSCR);</li> <li>○ anakinra (znacząca poprawa wyniku nasilenia choroby i HiSCR).</li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b> cyklosporyna - skuteczność w HS zgłaszana w opisach przypadków.</p> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metformina (u pacjentek z HS i zespołem policystycznych jajników0;</li> <li>○ cyproteron z etynyloestradiolem (?) - brak znaczącej różnicy w PaGA między octanem cyproteronu + etynyloestradiol vs. etynyloestradiol + norgestrel w po 6 m-ch.</li> </ul> <p><b>Retinoidy i suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretyna (można stosować w we wczesnych stadiach, stadiach przewlekłych z przetokami i bliznami);</li> <li>○ cynk (jako terapia uzupełniająca).</li> </ul> <p><i>Canadian Dermatology Association consensus group</i> nie zaleca stosowania izotretynoiny.</p> <p>Zaleca stosowanie fototerapii (w formie terapii fotodynamicznej jak i intensywnego światła pulsacyjnego), a także rekomenduje stosowanie laseroterapii - Nd:YAG oraz laseru ablacyjnego CO<sub>2</sub>.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nacięcie i drenaż (można wykonać u pacjentów z łagodnym HS);</li> <li>○ deroofing i ograniczone wycięcie (we wczesnej/łagodnej postaci choroby);</li> <li>○ radykalny zabieg chirurgiczny (potencjalnie efektywne leczenie dla ciężkiego HS).</li> </ul>
<p><b>European HS Foundation 2016 [53]</b></p>	<p>Wytyczne <i>European HS Foundation</i> z 2016 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rezorcynol (w II linii);</li> <li>○ klindamycynę (w I linii w stadiach I-II Hurley'a);</li> <li>○ iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w II linii).</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny (1 linia w umiarkowanej postaci HS lub szeroko rozpowszechnionych zmianach - Hurley I/II);</li> <li>○ klindamycynę z ryfampicyną (1 linia leczenia umiarkowanej postaci HS);</li> <li>○ dapson (III linia);</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (I linia w umiarkowanym--ciężkim HS);</li> <li>○ infliksymab (II linia w umiarkowanym-ciężkim HS nie reagującym na adalimumab).</li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe (II linia);</li> <li>○ cyklosporynę (III linia).</li> </ul> <p><b>Leczenie hormonalne:</b> cyproteron z etynyloestradiolem (III linia).</p> <p><b>Retinoidy i suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretynę (II linia);</li> <li>○ izotretynoinę (III linia)</li> <li>○ cynk (II linia).</li> </ul> <p><i>European HS Foundation 2016</i> zaleca stosowanie fototerapii (w formie intensywnego światła pulsacyjnego), a także rekomenduje stosowanie laseroterapii - Nd:YAG.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ deroofing i ograniczone wycięcie (?) → 17% nawrotów zmian po deroofingu;</li> <li>○ radykalny zabieg chirurgiczny (akceptowalna metoda leczenia).</li> </ul>
<p><b>European Academy of Dermatology and Venereology 2015</b></p>	<p>Wytyczne <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> z 2015 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rezorcynol (w stadiach I-II Hurley'a);</li> <li>○ klindamycynę (w I stadium Hurley'a lub łagodnym stadium II)</li> </ul>



Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>(European S1) [29]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w zaostrzeniach oraz w przypadku guzków i zatok opornych na inne leczenie).</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny;</li> <li>○ klindamycyna z ryfampicyną;</li> <li>○ metronidazol/moksofloksacynę/rifampicynę (w opornym na leczenie stadium II/III HS)</li> <li>○ dapson (w łagodnym i umiarkowanym HS, gdy standardowe leki I i II rzutu okazały się nieskuteczne).</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (w umiarkowanej-ciężkiej postaci HS);</li> <li>○ infliksymab;</li> <li>○ ustekinumab (?) → 33% odpowiedzi w 3 seriach przypadków;</li> </ul> <p>Nie zaleca się stosowania etanerceptu w leczeniu HS.</p> <p><b>Immunosupresanty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe (prednizolon w zaostrzeniach);</li> <li>○ cyklosporynę (przy braku odpowiedzi na standardowe leczenie w I, II lub III linii).</li> </ul> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cyproteron z etynyloestradiolem (u pacjentek z zaburzeniami menstruacyjnymi, objawami hiperandrogenizmu lub wysokim poziomem DHEA, androstendionu lub SHBP).</li> </ul> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretyna (można stosować w we wczesnych stadiach, stadiach przewlekłych z przetokami i bliznami);</li> <li>○ cynk (leczenie podtrzymujące w stadiach I-II Hurley'a).</li> </ul> <p>Nie zaleca się stosowania izotretynoiny.</p> <p><b>Fototerapia – terapia fotodynamiczna – względnie efektywna</b></p> <p>W przypadku fototerapii intensywnym światłem pulsacyjnym oraz laseroterapią Nd:YAG laser potrzebne są dodatkowe badania do ustalenia roli w leczeniu HS.</p> <p><b>Laseroterapia – laser ablacyjny CO<sub>2</sub></b> - do wycinania i marsupializacji obszarów skóry z mniejszym krwawieniem i lepszą wizualizacją niż w standardowych wycięciach.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deroofing i ograniczone wycięcie;</li> <li>○ Radykalny zabieg chirurgiczny.</li> </ul>
<p>Swiss consensus group 2017 [55]</p>	<p>Wytyczne <i>Swiss consensus group</i> z 2017 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ antyseptyki (w I-III stadium Hurley'a);</li> <li>○ klindamycyna (w I-II stadium Hurley'a);</li> <li>○ iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w I-II stadium Hurley'a).</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny (doksycyklina w stadiach I-II Hurley'a);</li> <li>○ klindamycyna z ryfampicyną;</li> <li>○ dapson (w opornych na leczenie stadiach I-II Hurley'a).</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (w Hurley II/III HS opornym na antybiotykoterapię).</li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe (prednizolon w chorobie odpornej na leczenie);</li> <li>○ cyklosporyna (w chorobie odpornej na leczenie).</li> </ul> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metformina (w odpornej postaci choroby).</li> </ul> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretyna (w stadiach II/III Hurley'a w HS opornym na antybiotykoterapię);</li> <li>○ cynk (jako dodatek do antybiotykot. w stadiach I-II Hurley'a).</li> </ul>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><b>Brazilian Society of Dermatology 2019 [56]</b></p>	<p>Należy rozważyć zastosowanie laseru ablacyjnego CO<sub>2</sub> w przypadku rozległego lub ciężkiego HS.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deroofing i ograniczone wycięcie (tylko w zlokalizowanych, dobrze okrojonych stadiach I-II Hurley'a);</li> <li>○ Radykalny zabieg chirurgiczny (w rozległym lub ciężkim HS).</li> </ul> <hr/> <p>Wytyczne brazylijskie z 2019 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rezorcynol;</li> <li>○ antyseptyki (higiena zajętych miejsc);</li> <li>○ klindamycyna (w stadium I Hurley'a);</li> <li>○ iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w przypadku ostrego zapalenia, ropni, opornych guzków opornych, przetok).</li> </ul> <p>Nie zalecane są bydła mydła o wysokim stężeniu chlorheksydyny.</p> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny;</li> <li>○ klindamycyna z ryfampicyną;</li> <li>○ dapson (po niepowodzeniu I lub II linii antybiotykoterapii);</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab;</li> <li>○ infliksymab;</li> <li>○ anakinra (lek niedostępny w Brazylii);</li> <li>○ kanakinumab;</li> <li>○ ustekinumab (potrzebne badania nad określeniem optymalnej dawki);</li> <li>○ <u>sekukinumab (sukces terapii w ciężkim HS opornym na leczenie);</u></li> </ul> <p>Terapia etanerceptem nie jest zaleca w Brazylii.</p> <p><b>Immunosupresanty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe (do leczenia zaostrzeń);</li> <li>○ cyklosporyna (do rozważenia tylko jako opcję III rzutu leczenia do długoterminowej kontroli stanu zapalnego).</li> </ul> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metformina, cyproteron z etynyloestradiolem, spironolakton (u kobiet w wieku rozrodczym, kiedy antybiotykoterapia ogólnoustrojowa nie powiodła się);</li> <li>○ finasteryd (u dzieci &lt;12 lat z HS opornym na leczenie miejscowe/ doustne).</li> </ul> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretyna (nie zalecana u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>○ izotretynoina (w porównaniu z acytretyną uzasadnione u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>○ cynk (leczenie podtrzymujące w stadiach I-II Hurley'a).</li> </ul> <p>Intensywne światło pulsacyjne może dać korzystne wyniki w stadiach II/III Hurley'a.</p> <p>Laser Nd:YAG daje możliwość depilacji laserowej lub leczenia zmian powierzchniowych.</p> <p>Laser ablacyjny CO<sub>2</sub> do rozważenia celowana waporyzacja i wycięcie zmian oddzielonych zdrową tkanką.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nacięcie i drenaż (w ostrych zmianach w celu złagodzenia objawów);</li> <li>○ deroofing i ograniczone wycięcie (w przypadku choroby zlokalizowanej);</li> <li>○ radykalny zabieg chirurgiczny (w przewlekłych przypadkach umiarkowanego-ciężkiego HS).</li> </ul>
<p><b>Australasian consensus statement (Australia, Nowa Zelandia) Smith 2018 [57]</b></p>	<p>Wytyczne australijskie z 2018 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rezorcynol;</li> <li>○ antyseptyki;</li> <li>○ klindamycyna (ale ryzyko oporności na antybiotyki);</li> <li>○ iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w zaostrzeniach, w monoterapii, oraz jako uzupełnienie terapii systemowych).</li> </ul>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny (I linia w rozległej chorobie w stadium I lub łagodnej postaci stadium II);</li> <li>○ klindamycyna z ryfampicyną;</li> <li>○ dapson (w łagodnym lub umiarkowanym HS).</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (jedyne leki biologiczne zarejestrowane w HS w Australii i Nowej Zelandii);</li> <li>○ infliksymab;</li> <li>○ anakinra, kanakinumab, ustekinumab etanercept (wzmianka w publikacji jako jednym z kilku leków biologicznych, badanych w ostatnich 10 latach);</li> <li>○ <u>sekukinumab (wzmianka w publikacji jako jednym z kilku leków biologicznych, badanych w ostatnich 10 latach);</u></li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe (jako terapia ratunkowa w leczeniu zaostrzeń, np. prednizon);</li> <li>○ cyklosporyna.</li> </ul> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metformina (terapia adjuwantowa; w patogenezie HS powiązano otyłość, insulinooporność i zespół metaboliczny);</li> <li>○ cyproteron z etynyloestradiolem, finasteryd, spironolakton (w HS łagodnym do umiarkowanego).</li> </ul> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acyretyna (w ciężkiej postaci choroby jako monoterapia lub adjuwant standardowych leków ogólnoustrojowych. Nie zalecana u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>○ izotretynoina (zaleca tylko w przypadku współistniejącego trądziku pospolitego);</li> <li>○ cynk (jako leczenie uzupełniające).</li> </ul> <p>Wszystkie retinoidy podawane w postaci pęcherzykowej po niepowodzeniu terapii antybiotykowej. Laseroterapie oraz fototerapie mogą potencjalnie zmniejszyć częstotliwość bolesnych zaostrzeń poprzez zmniejszenie liczby mieszków włosowych, gruczołów łojowych i bakterii w dotkniętych obszarach oraz usunąć przewlekłe problematyczne zmiany.</p> <p>Ablacyjna terapia laserem CO<sub>2</sub>: stosowana do usuwania defektów przetok, ich waporyzacji do momentu, gdy nie jest widoczna żadna zaatakowana tkanka i całkowitego wycięcia ich wraz ze skórą wokół zmian. Mogą być również użytecznymi uzupełnieniem terapii farmakologicznej.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nacięcie i drenaż (dopuszczalne do stosowania - rzadko praktykowane);</li> <li>○ deroofing i ograniczone wycięcie (zalecany w małych guzkach jak i przewlekłych przetokach);</li> <li>○ radykalny zabieg chirurgiczny (w przypadku przewlekłych przetok, często stosowane wraz z przeszczepem skóry).</li> </ul>
<p><b>Centre of Evidence of the French Society of Dermatology (Francja) Bertolotti 2021 [58]</b></p>	<p>Wytyczne francuskie z 2021 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ antyseptyki (higiena);</li> </ul> <p>Nie zalecane są antybiotyki miejscowe jako antyseptyki oraz iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej.</p> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny (cykliny jako leczenie zapobiegawcze lub w chorobie po ostrym stanie);</li> <li>○ ceftriakson/metronidazol lub lewofloksacyna/klindamycyna (w stadiach II-III Hurley'a).</li> </ul> <p>Nie zaleca się stosowania dapsonu.</p> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (w stadium III (jako dodatek lub alternatywa do antybiotykoterapii), postaci pęcherzykowej (po niepowodzeniu antybiotykoterapii i retinoidów) oraz jako prewencja w HS ze współistniejącymi chorobami zapalnymi (SpA, IBD);</li> </ul>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ infliksymab (w stadium III (jako dodatek lub alternatywa do antybiotykoterapii), postaci pęcherzykowej (po niepowodzeniu antybiotykoterapii i retinoidów) oraz jako prewencja w HS ze współistniejącymi chorobami zapalnymi (SpA, IBD);</li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b> Nie jest zalecana terapia cyklosporyna ze względu na niewystarczające dowody.</p> <p><b>Retinoidy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretyna;</li> <li>○ izotretynoina;</li> <li>○ alitretynina;</li> </ul> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nacięcie i drenaż (w czasie zaostrzeń w celu złagodzenia bólu w stadium I Hurley'a);</li> <li>○ deroofing i ograniczone wycięcie (ograniczone wycięcie zalecane w przypadku nawrotu o tej samej lokalizacji w stadium I Hurley'a);</li> <li>○ radykalny zabieg chirurgiczny (w stadium II-III Hurley'a).</li> </ul>
<p><b>Expert Consensus Statement (Chiny) Fang 2021 [59]</b></p>	<p>Wytyczne chińskie z 2021 roku zalecają stosowanie w leczeniu HS:</p> <p><b>Leczenie miejscowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rezorcynol;</li> <li>○ antyseptyki;</li> <li>○ klindamycyna (ale ryzyko odporności bakterii);</li> <li>○ iniekcje kortykosteroidów do zmiany chorobowej (w zaostrzeniach i guzkach/przetokach opornych na inne leczenie).</li> </ul> <p><b>Antybiotyki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tetracykliny i inne cykliny (w łagodnym i umiarkowanym HS, jako 1 linia. (doksycyklina, minocyklina); nie jest zalecana u dzieci &lt;8 lat, u kobiet w ciąży i karmiących;</li> <li>○ klindamycyna z ryfampicyną (w łagodnym lub umiarkowanym HS w przypadku braku reakcji na inną antybiotykoterapię II linia);</li> <li>○ metronidazol/moksofloksacyna/rifampicyna (w ciężkich przypadkach – III linia);</li> <li>○ dapson (w łagodnym lub umiarkowanym HS);</li> <li>○ ertapenem (przy braku reakcji na antybiotykoterapię., u pacjentów ze współistniejącym zespołem ogólnoustrojowej odp. zapalnej lub pacjentów z dodatnim posiewem bakterii we krwi.; terapia ratunkowa w ciężkich przypadkach oraz jako pomostowa do operacji i innych terapii podtrzymujących).</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab (pierwszy wybór wśród leków biologicznych zalecanych w II-III stadium HS (umiarkowany-ciężki) w II linii leczenia ogółem);</li> <li>○ infliksymab (II linia leczenia biologicznego w HS);</li> <li>○ anakinra, kanakinumab, etanercept (wzmianka w publikacji jako jednym z kilku leków biologicznych badanych w ostatnich latach);</li> <li>○ ustekinumab;</li> <li>○ sekukinumab (wzmianka w publikacji jako jednym z kilku leków biologicznych badanych w ostatnich latach).</li> </ul> <p><b>Immunosupresanty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kortykosteroidy systemowe (w leczeniu zaostrzeń lub jako terapia indukcyjna z innymi metodami leczenia systemowego; prednizon);</li> <li>○ cyklosporyna (jako III linia, u pacjentów nie reagujących na leczenie systemowe).</li> </ul> <p><b>Leczenie hormonalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metformina (w leczeniu HS u pacjentek z cukrzycą lub zespołem policystycznych jajników);</li> <li>○ antyandrogeny są wskazane u pacjentek z HS z co najmniej jednym ze stanów: (1) zaostrzenia HS w połączeniu z miesiączką, (2) objawy trądzikopodobne, (3) cukrzyca, zespół policystycznych jajników lub zespół hiperandrogeny.</li> <li>○ octan cyproteronu + etynyloestradiol jako monoterapia u kobiet z łagodnym/umiarkowanym HS lub jako środek wspomagający w cięższej postaci choroby.</li> </ul> <p><b>Retinoidy, suplementy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acytretyna (we wczesnym lub przewlekłym HS opornym na antybiotykoterapię. Nie jest zalecana u kobiet w wieku rozrodczym);</li> </ul>



Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ izotretynoina (tylko w HS z umiarkowanym lub ciężkim trądzikiem lub przy braku reakcji na konwencjonalne terapie);</li><li>○ cynk (2 linia w łagodnym/umiarkowanym HS lub jako środek wspomagający antybiotyki - miejscowe lub ogólnoustrojowe).</li></ul> <p>Fototerapia jako leczenie adjuwantowe lub uzupełniające (terapia fotodynamiczna).</p> <p>Laseroterapia jako leczenie adjuwantowe lub uzupełniające. Nd:YAG: w umiarkowanym i ciężkim HS.</p> <p>Laser ablacyjny CO<sub>2</sub> w przypadku guzków, ropni i przetok, w umiarkowanym i ciężkim HS.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ nacięcie i drenaż (w zaostreniach HS);</li><li>○ deroofing i ograniczone wycięcie (w nawracających guzkach i przetokach, zmianach o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego HS);</li><li>○ radykalny zabieg chirurgiczny (w odpornej na leczenie i ciężkiej postaci HS chorobą (wraz z rekonstrukcją - przeszczep skóry).</li></ul>

### 3. INTERWENCJA

#### 3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

Lek Cosentyx® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 15 stycznia 2015 r. [18].

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań (150 mg/ml; 300 mg/2 ml), który oprócz wnioskowanego wskazania refundacyjnego tj. czynnego trądziku odwróconego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym wskazany jest również w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od lat 6, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS), zapaleniu stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ERA) oraz o młodzieńczym łuszczycowym zapaleniu stawów [18].

Zawarta substancja czynna – sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego [18].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) [18]

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Cosentyx®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	Sekukinumab
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml: 2 amp.-strz.; 2 wstrz. Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg/2 ml: 1 wstrz
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na hidradenitis suppurativa (HS) (ICD-10 L73.2) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego (Załącznik 9.1).
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie <sup>3</sup>
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1180.0, sekukinumab <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx®; <sup>2</sup> Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Cosentyx® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Cosentyx® [63]; <sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [4] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Cosentyx® [18]

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna</b>	Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
<b>Kod ATC, grupa terapeutyczna</b>	Kod ATC: L04AC10 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml. Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg sekukinumabu w 2 ml. Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).
<b>Wygląd produktu leczniczego</b>	Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	<u>Ampułko-strzykawka</u> Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w szklanej strzykawce o pojemności 1 ml, wyposażonej w tłok z gumy bromobutylowej z uszczelką pokrytą powłoką silikonową połączoną z igłą w rozmiarze 27G x ½" i sztywną osłoną igły wykonaną z kauczuku butadienowo-styrenowego w komplecie z automatyczną osłoną igły wykonaną z poliwęglanu. Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 sztuki). <u>Wstrzykiwacz</u> Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce stanowiącej część wstrzykiwacza o trójkątnym kształcie, wyposażonego w przezroczyste okienko i etykietę. Ampułko-strzykawka znajdująca się wewnątrz wstrzykiwacza to szklana strzykawka o pojemności 1 ml, wyposażona w tłok z gumy bromobutylowej z uszczelką pokrytą powłoką silikonową, połączona z igłą w rozmiarze 27G x ½" i sztywną osłoną igły wykonaną z kauczuku butadienowo-styrenowego. Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 wstrzykiwacze oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 2 sztuki). Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce stanowiącej część wstrzykiwacza o kwadratowym kształcie, wyposażonego w przezroczyste okienko i etykietę. Ampułko-strzykawka znajdująca się wewnątrz wstrzykiwacza to szklana strzykawka o pojemności 2,25 ml, wyposażona w tłok z gumy bromobutylowej z uszczelką pokrytą powłoką silikonową, połączona z igłą w rozmiarze 27G x ½" i sztywną osłoną igły wykonaną z syntetycznego kauczuku poliizoprenowego. Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 wstrzykiwacze (3 opakowania po 1).
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</b>	Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem <u>Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u> Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowej ampułkostrzykawce przeznaczony do indywidualnego wykorzystania. Strzykawkę należy wyjąć z lodówki 20 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową. <u>Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</u>

Informacje	Dane
	<p>Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowym wstrzykiwaczu przeznaczonym do indywidualnego wykorzystania. Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki 20 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.</p> <p><u>Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</u> Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowym wstrzykiwaczu przeznaczonym do indywidualnego wykorzystania. Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki 30-45 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.</p> <p>Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza. Płyn powinien być przejrzysty. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko żółtego. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza i jest to zjawisko normalne. Nie używać, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy. Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
<b>Numerы pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EU/1/14/980/002, EU/1/14/980/003, EU/1/14/980/006: Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce EU/1/14/980/004, EU/1/14/980/005, EU/1/14/980/007: Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu EU/1/14/980/010-011: Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<p>Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia</p>
<b>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015</p>
<b>Przedłużenie pozwolenia</b>	<p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019</p>
<b>Ostatnia aktualizacja na stronie EMA</b>	<p>Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 24.06.2022 r.</p>
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	<p>Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ B.35. „Leczenie chorych z aktywną postacią tłuszczowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”;</li> <li>▪ B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”;</li> <li>▪ B.47 „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią tłuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”;</li> <li>▪ B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [7].</li> </ul> <p>Wnioskowane jest włączenie sekukinumabu do nowego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)”, w ramach którego obecnie żaden lek biologiczny nie jest finansowany dla pacjentów z HS, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tej grupie pacjentów.</p>



### 3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych.

IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej [18].

### 3.3. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany do stosowania w leczeniu [18]:

- o **Hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym;**
- o **Łuszczycy plackowatej u dorosłych** o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;
- o **Łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od lat 6** o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego;
- o **Łuszczycowym zapaleniu stawów** stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca; spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis, axSpA); **Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa** (ang. *ankylosing spondylitis*, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca;
- o **Spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA)** z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ);
- o **Młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS);**
- o **Zapaleniu stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA)** stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest u pacjentów w wieku 6 lat i starszych,

- u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego;
- o Młodzieńczym łuszczycowym zapaleniu stawów (MŁZS), stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego [18].

### 3.4. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania [18].

#### Hidradenitis suppurativa

##### *Dawkowanie*

Zalecana dawka wynosi 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę podtrzymującą można zwiększyć do 300 mg co 2 tygodnie. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

#### Łuszczycyca plackowata u dorosłych

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Biorąc pod uwagę odpowiedź kliniczną, dawka podtrzymująca wynosząca 300 mg podawana co 2 tygodnie może zapewnić dodatkowe korzyści pacjentom o masie ciała 90 kg lub większej. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego dawki 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg [18].

#### Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży (młodzież i dzieci w wieku od 6 lat)

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym; początkowo produkt leczniczy Cosentyx jest podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego dawki 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg [18].

**Tabela 9. Dawka zalecana u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą [18]**

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<25 kg	75 mg
25 do <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*może być zwiększona do 300 mg)

\* Niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z przyjmowania większej dawki.

Roztwór do wstrzykiwań 150 mg i 300 mg w ampułko-strzykawce i we wstrzykiwaczu nie jest wskazany do podawania dzieciom i młodzieży z masą ciała <50 kg. Cosentyx może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych [18].



### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy zapoznać się z zaleceniami dla dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg [18].

### Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

*Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)*

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA) Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące [18].

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)*

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego [18].

**Tabela 10. Dawka zalecana w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów [18]**

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Roztwór do wstrzykiwań 150 mg i 300 mg w ampułko-strzykawce i we wstrzykiwaczu nie jest wskazany do podawania dzieciom i młodzieży z masą ciała <50 kg. Cosentyx może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni [18].

### **Szczególne grupy pacjentów**

- o Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki [18].

- o Zaburzenia czynności nerek/zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania [18].

o Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą oraz schorzeniami z grupy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) takimi jak ERA i MŁZS w wieku poniżej 6 lat [18].

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach. Dane nie są dostępne [18].

### 3.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (trehaloza dwuwodna, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, metionina, polisorbata 80) [18].

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica [18].

### 3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [18].

**Zakażenia:** Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie [18].

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia [18].

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia [18].

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczycy zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) [18].

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem [18].

#### **Nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)**

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu. Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne [18].

### Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie [18].

### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem. Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie [18].

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx® zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień [18].

### Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i/lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu [18].

## 3.7. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem. W badaniu, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4). W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową) nie obserwowano interakcji, gdy sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami [18].

## 3.8. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab), we wskazaniu *hidradenitis suppurativa*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.04.2023 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [8],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [9],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [10],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [11],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [12],

- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [13] oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [14],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [15],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [16].
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [17].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla sekukinumabu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx® w leczeniu hidradenitis suppurativa**

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT	Polska	-	Nie zidentyfikowano
NICE	Wielka Brytania	Umiarkowana do ciężkiej postać <i>hidradenitis suppurativa</i>	W trakcie procesu wydawania rekomendacji refundacyjnej (data publikacji – nie określono)
SMC	Szkocja	-	Nie zidentyfikowano
AWMSG	Walia	-	Nie zidentyfikowano
HAS	Francja	-	Nie zidentyfikowano
IQWiG	Niemcy	-	Nie zidentyfikowano
G-BA	Niemcy	-	Nie zidentyfikowano
PBAC	Australia	-	Nie zidentyfikowano
PTAC/ PHARMAC	Nowa Zelandia	-	Nie zidentyfikowano
CADTH	Kanada	-	Nie zidentyfikowano

Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla sekukinumabu w leczeniu HS. Obecnie, jedynie NICE jest w trakcie procesu wydawania rekomendacji refundacyjnej dla sekukinumabu w leczeniu HS (data wydania rekomendacji – nie określona).



## 4. KOMPARATOR

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Wytyczne podkreślają, że na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych. [3, 4] Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto w rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.

Sekukinumab (oceniana interwencja) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A) [18].

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla sekukinumabu wnioskowane wskazanie dotyczy umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach lub nasilenie choroby w skali IHS-4  $\geq 4$  u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego

Wskazana definicja została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)” [2].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym uwzględnionym w Charakterystyce produktu leczniczego Cosentyx® [18] i odpowiada kryteriom włączenia do badań *SUNRISE/SUNSHINE*.

Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych: B.35. „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”, B.47 „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” oraz B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [7].

**Wnioskowane jest włączenie sekukinumabu do nowego programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)”. Obecnie żaden lek biologiczny nie jest finansowany dla pacjentów z HS, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tej grupie pacjentów.**

Przy wyborze komparatora analizowano leki możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu z uwzględnieniem aktualnych zaleceń postępowania, wskazań rejestracyjnych, statusu refundacyjnego w Polsce, jak również opinii ekspertów klinicznych.

#### Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Według wytycznych klinicznych [47-60] w leczeniu HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wymienianych jest wiele opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w populacji docelowej.

**Wśród rekomendowanych opcji leczenia wskazywana jest antybiotykoterapia systemowa oparta na tetracyklinach i jej pochodnych** (m.in. doksycylina oraz minocyklina).

Do innych metod leczenia należą retinoidy (2 lub 3 linia leczenia po antybiotykoterapii), leczenie hormonalne, immunosupresanty, glikokortykosteroidy stosowane systemowo, laseroterapia, fototerapia oraz leczenie chirurgiczne.








W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadali na konwencjonalne leczenie systemowe zaleca się zastosowanie leczenia biologicznego. Przeanalizowane wytyczne kliniczne wskazują na adalimumab jako lek biologiczny zalecany do stosowania w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego (lek ten nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych), następnie rekomendowany jest infliksymab jako lek stosowany w 2 linii leczenia biologicznego (aktualnie infliksymab nie ma zarejestrowanego wskazania w leczeniu HS, nie jest również refundowany).

Wytyczne kliniczne wymieniają również inne leki biologiczne możliwe do zastosowania w populacji docelowej takie jak m. in. sekukinumab, ustekinumab, anakinra, kanakinumab czy etanercept.

#### Leki biologiczne zarejestrowane w Polsce w leczeniu HS

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie EMA oraz Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowane w analizowanym wskazaniu (HS) są 2 leki biologiczne: adalimumab oraz sekukinumab. Zakres zarejestrowanych wskazań został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 12. Leki biologiczne zarejestrowane w leczeniu pacjentów z hidradenitis suppurativa

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazanie w HS	HS
Adalimumab	Humira	Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS	
Infliksymab	Remsima	Brak zarejestrowanego wskazania w HS	
Anakinra	Kineret	Brak zarejestrowanego wskazania w HS	
Kanakinumab	Ilaris	Brak zarejestrowanego wskazania w HS	
Ustekinumab	Stelara	Brak zarejestrowanego wskazania w HS	
Etanercept	Enbrel	Brak zarejestrowanego wskazania w HS	
Sekukinumab	Cosentyx	Cosentyx jest wskazany w leczeniu czynnego, trądziku odwróconego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym	

**Obecnie nie ma dostępnego programu lekowego dla HS, w ramach którego finansowane byłyby w/w terapie biologiczne. Nie stanowią one zatem bezpośredniego komparatora dla sekukinumabu.**

#### **Praktyka kliniczna oraz refundacja ze środków publicznych**

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [3, 4].

Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć jak najwcześniej, tj., gdy nie pojawiły się jeszcze u pacjentów zmiany nieodwracalne (ang. *damage*).

Zarówno wśród pacjentów z umiarkowanym, jak również nasilonym HS wymagane jest zastosowanie terapii ogólnoustrojowej, przy czym do wyboru lekarzy pozostaje antybiotykoterapia, ewentualnie acyretreyna a także leczenie biologiczne. Niemniej jednak antybiotykoterapia stanowi najczęściej stosowaną opcję leczenia w docelowej populacji pacjentów w Polsce [5].

**Podsumowując, leczenie przeciwzapalne HS, obejmujące m.in. antybiotykoterapię, stanowi standard leczenia HS w Polsce i może być stosowane na każdym etapie zaawansowania choroby. Ponadto, w przypadku zmian zapalnych oraz nieodwracalnych (ang. *damage*) leczenie przeciwzapalne (obejmujące m.in. antybiotykoterapię) oraz biologiczne stosowane jest w celu usunięcia stanu zapalnego, aby można było przeprowadzić zabieg chirurgiczny.** Systemowa antybiotykoterapia jest kluczowa w leczeniu HS także i na świecie [5].

Zabieg chirurgiczny lub leczenie laserowe nie stanowi zatem właściwego komparatora dla sekukinumabu, ponieważ stosowany jest jedynie jako środek tymczasowy w ostrej fazie choroby lub w przypadku pacjentów nie odpowiadających na leczenie farmakologiczne (potwierdza to również opinia Agencji w analizie weryfikacyjnej dla leku Humira [64]). U chorych po wykonaniu zabiegu chirurgicznego obserwowana jest poprawa, jednak leczenie to może dotyczyć rozległych obszarów oraz być związane z wysoką chorobowością. W zależności od umiejscowienia zmian oraz rozległości zabiegu leczenie może prowadzić do oszpecenia chorego lub utraty pełnej sprawności. Ponadto, w analizie weryfikacyjnej dla leku Humira podkreślono, iż brak jest długoterminowych wyników przedstawiających odsetek nawrotów, jakość życia oraz zadowolenia pacjentów z zastosowanego leczenia [64]. W związku z powyższym zabieg chirurgiczny nie jest technologią alternatywną dla sekukinumabu.

W przypadku leczenia hidradenitis suppurativa spośród wielu terapii wymienianych w wytycznych klinicznych, obejmujących leczenie konwencjonalne, jak również leczenie biologiczne, jedynie adalimumab jest zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów z HS [46-60]. Pozostałe opcje leczenia rekomendowane w wytycznych stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*).

**Adalimumab nie stanowi obecnie w Polsce opcji terapeutycznej finansowanej ze środków publicznych. Był on dostępny dla pacjentów jedynie w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), co zgodnie z definicją RDTL oznacza, że jest finansowany odrębnie ze środków Funduszu Medycznego i przeznaczony jest dla pojedynczych pacjentów z HS (ograniczony dostęp do leczenia ADA - jedynie w szpitalach III stopnia referencyjności; finansowany do wysokości rocznego limitu w danym szpitalu; uwarunkowany uzyskaniem pozytywnej opinii konsultanta poświadczającej zasadność wdrożenia leczenia u danego pacjenta, określony czas podania leku - 3 mies., po którym należy ubiegać się o kontynuację leczenia). W opinii eksperta klinicznego przedstawionej w dokumentacji AOTMI adalimumab stosowany był zaledwie u 2% pacjentów z HS i stanowi obecnie opcję terapeutyczną praktycznie niedostępną dla pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe adalimumab nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej leczenia HS w Polsce i nie jest**



dostępny dla szerszej grupy pacjentów z HS. Ponadto zgodnie z aktualnym komunikatem MZ [65] adalimumab (Humira) znalazł się na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

Z przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji chorych z HS jest leczenie standardowe (SOC), obejmujące m.in. antybiotykoterapię systemową opartą na tetracyklinach.

Należy podkreślić, iż wymieniane w wytycznych klinicznych oraz wskazywane przez ekspertów opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania wśród pacjentów z HS w tym antybiotykoterapia nie są finansowane przez płatnika publicznego w leczeniu pacjentów z HS.

Adalimumab jedyny lek z zarejestrowanym wskazaniem HS nie jest finansowany w tym wskazaniu, również nie znalazł się na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zatem jedyną opcją alternatywną dla sekukinumabu jest obecnie leczenie standardowe.

Powyższy wybór SOC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi). Należy podkreślić, że w ocenianych przez AOTMiT w 2019 r. analizach HTA [64] dotyczących stosowania adalimumabu w leczeniu HS, komparator dla adalimumabu stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (m.in. antybiotyki doustne bądź miejscowe np. klindamycyna, antybiotyki tetracyklinowe). Wybór komparatora został uznany przez AOTMiT za prawidłowy, biorąc pod uwagę brak refundacji w Polsce leków biologicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

## 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

W ramach terapii standardowej (SOC) stosowanej w Polsce wśród pacjentów z HS wymieniana jest głównie antybiotykoterapia systemowa oparta na tetracyklinach.

Jako reprezentanta tej grupy leków wybrano produkt leczniczy Doxycyclinum Polfarmex [66].

Tabela 13. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej głównie w ramach SOC: antybiotyk tetracyklinowy/doksycyklina (Doxycyclinum Polfarmex) [66]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Doksycyklina
Postać farmaceutyczna	Doxycyclinum Polfarmex, 100 mg kapsułka twarda
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: J01AA02 Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyk tetracyklinowy
Mechanizm działania	Wykazuje szerokie spektrum działania w stosunku do bakterii gram-ujemnych, gram-dodatnich oraz pierwotniaków. Bakteriostatyczny mechanizm działania leku polega na zahamowaniu syntezy białka na poziomie rybosomu
Wskazania do stosowania	Produkt Doxycyclinum Polfarmex® jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia: <ul style="list-style-type: none"><li>o Zakażenia dróg oddechowych: zapalenie płuc i inne zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane wrażliwymi szczepami streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, klebsiella pneumoniae oraz innych drobnoustrojów. Zapalenie płuc wywołane przez mycoplasma pneumoniae;</li><li>o Zakażeń dróg moczowych;</li><li>o Chorób przenoszonych drogą płciową;</li><li>o Zakażeń układu pokarmowego</li></ul>



Informacje	Dane
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zakażeń narządu wzroku;</li> <li>○ Riketsjozy;</li> <li>○ Zakażeń tkanek miękkich;</li> <li>○ Boreliozy z Lyme</li> <li>○ Innych zakażeń, m.in.: papuzica, brucelozą, zgorzel gazowa, tężec, malaria, biegunka podróży</li> </ul>
<b>Wskazanie do stosowania w hidradenitis suppurativa</b>	NIE (stosowana poza wskazaniami)
<b>Zalecane dawkowanie</b>	Dawka zależy od rozpoznania klinicznego i mikrobiologicznego oraz ogólnego stanu pacjenta
<b>Sposób podawania</b>	Doustnie
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na tetracykliny lub którykolwiek składnik preparatu, ciąża, okres karmienia piersią. Nie stosować u dzieci w wieku <12 lat
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Działania niepożądane występujące często (u 1 do 10 na 100 pacjentów stosujących lek):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie języka, trudności w połykaniu, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, zmiany zapalne okolic odbytu; wysypka</li> </ul> <p>Działania niepożądane występujące niezbyt często (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów stosujących lek):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, neutropenia, eozynofilia; złuszczone zapalenie skóry</li> </ul> <p>Działania niepożądane występujące rzadko (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów stosujących lek):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wypukłe ciemiączko u niemowląt spowodowane łagodnym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego; łagodny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego także u starszych dzieci i dorosłych (objawami nadciśnienia są m.in. zaburzenia widzenia – mroczki, podwójne widzenie)</li> </ul>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Polfarmex S.A. Ul. Józefów 9 99-300 Kutno
<b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	24001
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b>	18.05.2017r.
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [7]

## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Hidradenitis suppurativa (HS) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się bolesnymi głębokimi zmianami skutkującymi powstawaniem ropni oraz blizn. Powstające zmiany powodują ból skóry u pacjentów oraz znacząco obniżają jakość życia [39, 40]. Ból oraz brak skuteczności stosowanego leczenia stanowią jeden z głównych problemów wskazywanych przez pacjentów z HS, które przekładają się bezpośrednio na obniżenie jakości życia [39, 40, 41]. HS jest trudny do wyleczenia i wiąże się z wysokim obciążeniem chorobą i niepełnosprawnością pacjentów [40]. Ponadto pacjenci z HS doświadczają stygmatyzacji społecznej, izolacji, lęku i depresji. [40].

W związku z powyższym jednym z kluczowych celów leczenia HS jest poprawa jakości życia pacjentów, poprzez zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznego leczenia, pozwalającego na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wyrażoną poprzez redukcję liczby guzków zapalnych, ropni oraz sączących się przetok. Redukcja zmian zajętych chorobowo w istotny sposób wpłynie na redukcję odczuwanego przez pacjentów bólu oraz poprawę jakości życia pacjentów z HS w zakresie codziennych aktywności, jak również relacji społecznych.

Bazując na danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, opinii ekspertów medycznych z dziedziny dermatologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg skali HiSCR</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie AN50</li> <li>▪ Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych</li> <li>▪ Zaostrzenia choroby</li> <li>▪ Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>)</li> <li>▪ Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)</li> <li>▪ Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)</li> <li>▪ Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nieprowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>preffered term</i>)</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem</li> <li>▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT: ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrzenie choroby)</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg PT występujące u <math>\geq 4\%</math></li> </ul>

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
	<p data-bbox="886 289 1295 317">pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów</p> <ul data-bbox="841 321 1373 499" style="list-style-type: none"><li data-bbox="841 321 1373 373">▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC</li><li data-bbox="841 378 1373 430">▪ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)</li><li data-bbox="841 434 1373 462">▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA</li><li data-bbox="841 466 1373 499">▪ Zakażenia grzybicze (Candida)</li></ul>

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW (TYP BADANIA)

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC itp.;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Ponadto, w celu pełnego zobrazowania skuteczności klinicznej terapii sekukinumabem w ramach dodatkowej analizy skuteczności klinicznej przedstawione zostaną kluczowe dane dotyczące skuteczności leczenia SEC w oparciu o wyniki badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (badania jednoramienne/serie przypadków).



## 7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu stosowanego w dawce 300 mg w schemacie co 4 tygodnie (SECq4w) w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, u osób spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „*Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)*” [2].

Należy zaznaczyć, iż w przypadku obu ramion terapeutycznych, tj. sekukinumab vs placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. *standard of care*; SOC).

W związku z powyższym przedmiotem oceny były następujące opcje terapeutyczne: SECq4w+SOC vs PL+SOC.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdział 9.1).

Leczenie sekukinumabem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych podczas spotkania *Advisory Board*.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2022*).

### 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabu: produkt leczniczy Cosentyx® (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml: 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; roztwór do wstrzykiwań, 300 mg/2 ml: 1 wstrz.) w leczeniu dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „*Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)*” [2].

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Cosentyx® + terapii standardowej (SOC) względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów – placebo + SOC, wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

### 7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego „*Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)*”.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Cosentyx® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w co najmniej 2-letnim horyzoncie czasowym. 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [1], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx® w populacji dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Cosentyx® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego „*Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)*”.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sekukinumabu w analizowanym wskazaniu.

## 8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z obecną umiarkowaną lub ciężką postacią hidradenitis suppurativa definiowaną jako występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub nasilenie choroby w skali IHS4 <math>\geq</math> 4, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [2].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	<p>Produkt leczniczy Cosentyx® (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml: 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; roztwór do wstrzykiwań, 300 mg/2 ml: 1 wstrz.) w dawce 300 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym; schemat dawkowania zgodny z ChPL, [18] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego [2] tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SEC stosowany w schemacie co 4 tygodnie (q4w) + SOC – analiza główna;</li> <li>▪ SEC stosowany w schemacie co 2 tygodnie (q2w) + SOC – analizy dodatkowe, stanowiące uzupełnienie analizy głównej w zakresie wybranych, kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii m.in dla porównania SECq4w vs SEC q2w.</li> </ul> <p>Wśród pacjentów leczonych sekukinumabem dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC).</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo+ terapia standardowa (PL+SOC)</li> </ul> <p>Wśród pacjentów stosujących placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC).</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg skali HiSCR – główny punkt końcowy;</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie AN50;</li> <li>▪ Zmiana liczby ropni i/lub guzków zapalnych;</li> <li>▪ Zaostrzenia choroby;</li> <li>▪ Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>);</li> <li>▪ Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>);</li> <li>▪ Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale</i>).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);</li> <li>▪ Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. <i>patients with serious or significant events</i>) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nieprowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>serious adverse events by preferred term</i>; SAEs) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrzenie choroby);</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. <i>any adverse events by preferred term</i>; AEs);</li> <li>▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>most common adverse events by preferred term</i>): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrzenie choroby);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. <i>preferred term</i>), występujące</li> <li>▪ u <math>\geq 4\%</math> pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. <i>system organ class</i>);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events special interest, AESI</i>);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>);</li> <li>▪ Zakażenia grzybicze (Candida).</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

<sup>^</sup>Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.



## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Opis proponowanego programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono opis proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)” [2].

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>A. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wiek chorego: 18 lat i więcej,</li> <li>b) obecność czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach,</li> <li>• nasilenie choroby w skali IHS4 <math>\geq 4</math>,</li> </ul>                             lub                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EHSF.</li> </ul> </li> </ul> <p>2) Do programu włącza się, bez konieczności kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentów uprzednio leczonych sekukinumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) pacjenci wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,</li> <li>b) pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu,</li> </ul>	<p><b>A. Dawkowanie</b></p> <p>Sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>A. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi;</li> <li>b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>c) quantiferon;</li> <li>d) ASPAT, ALAT, bilirubina;</li> <li>e) obecność antygeny HBs;</li> <li>f) przeciwciała anty-HCV;</li> <li>g) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>h) test ciążyowy.</li> </ul> <p><b>B. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) Monitorowanie terapii po 16 tygodniach (120 dni +/- 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi;</li> <li>b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> </ul> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (<math>\pm 30</math> dni).</p>

<p>3) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego sekukinumabu.</p> <p><b>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b></p> <p>1) Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego sekukinumabu.</p> <p><b>C. Adekwatna odpowiedź na leczenie</b></p> <p>Po 16 tygodniach terapii co najmniej 50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni i/lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia.</p> <p><b>D. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) Brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt C ppkt 1.</p> <p>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie potwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących oznaczająca wzrost liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) lub IHS4 powyżej poziomu z wizyty kwalifikacyjnej do programu.</p> <p>3) Wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu leczniczego są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p> <p><b>E. Czas leczenia w programie</b></p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>3) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p>	<p><b>C. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	---

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016
2. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)“.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r>
8. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 26.04.2023]
9. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <http://www.nice.org.uk/> [dostęp: 26.04.2023]
10. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp: 26.04.2023]
11. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [dostęp: 26.04.2023]
12. HAS (Haute Autorité de Santé), <http://www.has-sante.fr> [dostęp: 26.04.2023]
13. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [dostęp: 26.04.2023]
14. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), <https://www.g-ba.de/> [dostęp: 26.04.2023]
15. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> [dostęp: 26.04.2023]
16. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp: 26.04.2023]
17. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca/> [dostęp: 26.04.2023]
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf)
19. Collier F, Ingram JR. Holistic Assessment key in Hidradenitis suppurativa. Trądzik odwrócony – kluczowe znaczenie oceny całościowej <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/artykuly/247983,tradzik-odwrocony-kluczowe-znaczenie-oceny-calosciowej>
20. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja 10, tom 1 wydanie 2028 <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf> [dostęp: 10.03.2023 r.]
21. Opinia AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10:L73.2) w ramach ratunkowe dostępu do technologii lekowych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/070/REK/Rdtl\\_16\\_2018.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/070/REK/Rdtl_16_2018.pdf)
22. Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Leczenie biologiczne w Hidradenitis suppurativa – przegląd literatury. Forum Derm. 2022; 8, 1: 1–7 |
23. Bergler-Czop B. Trądzik odwrócony (acne inversa) – najczęstsze błędy w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym. <https://podyplomie.pl/dermatologia/16500,tradzik-odwrocony-acne-inversa-naichestsze-bledy-w-postepowaniu-diagnostyczno-terapeutycznym> [dostęp: 10.03.2023 r.]
24. Matusiak Ł. i wsp. Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Poland in relation to international data. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017, 104, 377–384
25. Trądzik odwrócony poradnik dla pacjentów, pod red. Barańskiej-Rybak W., Lewandowskiego M., Świerczewskiej Z. Klinika i Katedra Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego [https://gumed.edu.pl/attachment/attachment/79923/Tradzik\\_odwrocony\\_poradnik\\_dla\\_pacjentow.pdf](https://gumed.edu.pl/attachment/attachment/79923/Tradzik_odwrocony_poradnik_dla_pacjentow.pdf) [dostęp: 10.03.2023 r.]
26. Zouboulis C., Tzellos T., Kyrgidis A. i in., Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity, Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1401-1409
27. Ingram JR. Hidradenitis suppurativa: an update. Clin Med. 2016;16(1):70-73.
28. Kerdel F., Menter A., Micheletti R., Hidradenitis Suppurativa: Update on Diagnosis and Treatment, Skin & Allergy News 2014, 1-20
29. Zouboulis C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., Lapins, J., Matusiak, L., Prens, E. P., Revuz, J., Schneider-Burrus, S., Szepietowski, J. C., van der Zee, H. H. and Jemec, G. B. (2015). "European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa." J Eur Acad Dermatol Venereol 29(4): 619-644.
30. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. 2022 Jul 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30521288.
31. Phan, K., Charlton, O. and Smith, S. D. (2020). "Global prevalence of hidradenitis suppurativa and geographical variation—systematic review and meta-analysis." Biomedical Dermatology 4(1): 2.
32. Diaz D at all. Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa: Current Status. Current Dermatology Reports (2022) 11:336–340.

33. Gill, N. and Gniadecki, R. (2019). "Incidence and Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis." medRxiv: 19012559.
34. Garg, A., Kirby, J. S., Lavian, J., Lin, G. and Strunk, A. (2017). "Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States." *JAMA Dermatology* 153(8): 760-764.
35. Kirsten, N., Petersen, J., Hagenström, K. and Augustin, M. (2020). "Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Germany - an observational cohort study based on a multisource approach." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34(1): 174-179.
36. Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Humira  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/156/AWA/156\\_AWA\\_OT.4331.38.2019\\_Humira\\_\[adalimumab\]\\_L73.2\\_2019.09.19\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/AWA/156_AWA_OT.4331.38.2019_Humira_[adalimumab]_L73.2_2019.09.19_BIP.pdf)
37. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/120/RPT/120\\_OT.422.58.2020\\_Hyrimoz\\_\[adalimumab\]\\_HS\\_L73.2\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/120/RPT/120_OT.422.58.2020_Hyrimoz_[adalimumab]_HS_L73.2_BIP.pdf).
38. Dane pochodzące z NFZ. Opracowanie własne (dane nieopublikowane). Instytut Arcana, Kraków 2022r.
39. Willems D, Hilligsmann M, van der Zee HH, Sayed CJ, Evers SMAA. Identifying Unmet Care Needs and Important Treatment Attributes in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Qualitative Interview Study. *Patient*. 2022 Mar;15(2):207-218. doi: 10.1007/s40271-021-00539-7. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34368925; PMCID: PMC8349666.
40. Ingram JR, Bettoli V, Espy JI, Kokolakis G, Martorell A, Villani AP, Wallinger H, Coak E, Kasperek T, Muscianisi E, Richardson C, Kimball AB. Unmet clinical needs and burden of disease in hidradenitis suppurativa: real-world experience from EU5 and US. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1597-1605. doi: 10.1111/jdv.18163. Epub 2022 May 9. PMID: 35445469; PMCID: PMC9545202.
41. Garg A, Neuren E, Cha D, Kirby JS, Ingram JR, Jemec GBE, Esmann S, Thorlacius L, Villumsen B, Marmol VD, Nassif A, Delage M, Tzellos T, Moseng D, Grimstad Ø, Naik H, Micheletti R, Guilbault S, Miller AP, Hamzavi I, van der Zee H, Prens E, Kappe N, Ardon C, Kirby B, Hughes R, Zouboulis CC, Nikolakis G, Bechara FG, Matusiak L, Szepletowski J, Glowaczewska A, Smith SD, Goldfarb N, Daveluy S, Avgoustou C, Giamarellos-Bourboulis E, Cohen S, Soliman Y, Brant EG, Akilov O, Sayed C, Tan J, Alavi A, Lowes MA, Pascual JC, Riad H, Fisher S, Cohen A, Paek SY, Resnik B, Ju Q, Wang L, Strunk A. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):366-376. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1301. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31279015.
42. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1045-1058. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.090. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31604104.
43. Włodarek K, Glowaczewska A, Matusiak Ł, Szepletowski JC. Psychosocial burden of Hidradenitis Suppurativa patients' partners. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1822-1827.
44. Yao, Y., Jørgensen, A.-H. R. and Thomsen, S. F. (2020). "Work productivity and activity impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study." *International Journal of Dermatology* 59(3): 333-340.
45. Kimball AB, Crowley JJ, Papp K, Calimlim B, Duan Y, Fleischer AB, Sobell J. Baseline patient-reported outcomes from UNITE: an observational, international, multicentre registry to evaluate hidradenitis suppurativa in clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jun;34(6):1302-1308.
46. Wykład prof. Wasilewskiej <https://amicusfundacja.org/hidradenitis-suppurativa-hs/> [data dostępu: 26.04.2023 r.]
47. Ingram JR, et al., Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019 May; 180(5): 1009–1017.
48. Alikhan A et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, Evaluation, and the use of Complementary and Procedural Management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81(1): 76–90.
49. Alikhan 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 Jul; 81(1): 91–101.
50. Zouboulis CC 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 Jan; 33(1): 19–31.
51. Gulliver W et al., Hidradenitis Suppurativa: A Novel Model of Care and an Integrative Strategy to Adopt an Orphan Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018 Jan/Feb; 22(1): 71–7.
52. Alavi A et al. Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Document. *J Cutan Med Surg*. 2017 Nov/Dec; 21(6): 513–24.
53. Gulliver W et al., Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):343-351.
54. Zouboulis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr; 29(4): 619–44.
55. Hunger RE, Laffitte E, Lächli S, Mainetti C, Mühlstädt M, Schiller P, et al. Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatology*. 2017; 233(2-3): 113–9.
56. Magalhães RF et al., Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr; 94(2 Suppl 1): 7–19.
57. Smith et al, Management of hidradenitis suppurativa: an Australasian consensus statement, 2018, <https://dermnetnz.org/topics/hidradenitis-suppurativa-guidelines/>;
58. Bertolotti et al., Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology, *Br J Dermatol*, 2021 May;184(5):963-965. doi: 10.1111/bjd.19710. Epub 2021 Feb 9.
59. Fang et al., Diagnosis and Treatment of Acne Inversa/ Hidradenitis Suppurativa in China: An Expert Consensus Statement (2021 Version, *Int J Dermatol Venereol* (2021) 4:2, 100-108.



60. Hendricks A et al., A comparison of International management guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2021;237:81–96
61. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GB. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):819–24. doi: 10.1111/bjd.13090. Epub 2014 Sep 7.
62. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. 2022 Jul 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
64. Analiza Weryfikacyjna dla leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10L73.2)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/156/AWA/156\\_AWA\\_OT.4331.38.2019\\_Humira\\_\[adalimumab\]\\_L73.2\\_2019.09.19\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/AWA/156_AWA_OT.4331.38.2019_Humira_[adalimumab]_L73.2_2019.09.19_BIP.pdf)
65. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych>.
66. [https://www.polfarmex.pl/zasoby/produkty\\_ulotki\\_chpl/doxycyclinum%20polfarmex\\_chpl.pdf](https://www.polfarmex.pl/zasoby/produkty_ulotki_chpl/doxycyclinum%20polfarmex_chpl.pdf).
67. Vazquez BG, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013 Jan;133(1):97–103. doi: 10.1038/jid.2012.255. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22931916; PMCID: PMC3541436.
68. Thorlacius L, et al. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2018 Jan;138(1):52–57. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.008. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28942360.
69. Gold DA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):699–703. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.014. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24433875.
70. Lapins J, et al. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2001 Jun;137(6):730–4. PMID: 11405761.
71. Sabat R, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One.* 2012;7(2):e31810. doi: 10.1371/journal.pone.0031810. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22359634; PMCID: PMC3281019.
72. Matusiak L, et al *JAAD* 2010;62(4):706–708
73. Onderdijk AJ, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(4):473–8
74. von der Werth JM, Jemec GB. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):809–13
75. Balieva F, et al. *Br J Dermatol.* May 2017;176(5):1170–1178
76. Garg A, et al. Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa among Children and Adolescents in the United States: A Gender- and Age-Adjusted Population Analysis. *J Invest Dermatol.* 2018 Oct;138(10):2152–2156. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.001. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29660301.
77. Tiri H, et al. Substantially reduced life expectancy in patients with hidradenitis suppurativa: a Finnish nationwide registry study. *Br J Dermatol.* 2019 Jun;180(6):1543–1544. doi: 10.1111/bjd.17578. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30597518.
78. Kirby JS, et al. Health Care Utilization Patterns and Costs for Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):937–944. doi:10.1001/jamadermatol.2014.691
79. Tzellos T, et al. Impact of hidradenitis suppurativa on work loss, indirect costs and income. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):147–154. doi:10.1111/bjd.17101
80. Fischer, et al. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017 Volume 76, Issue 2, 309 - 313.e2
81. Bettoli, V et al. Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 33,5 (2019): 930-936. doi:10.1111/jdv.15332
82. Bianchi, Leonardo et al. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 67,6 (2012): e278-9. doi:10.1016/j.jaad.2012.06.011
83. Matusiak, L et al. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *The British journal of dermatology* vol. 171,1 (2014): 170-4. doi:10.1111/bjd.12884
84. Boer, J, and M Nazary. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer?. *The British journal of dermatology* vol. 164,1 (2011): 170-5. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10071.
85. Manfredini M, et al. Hidradenitis Suppurativa: Surgical and Postsurgical Management. *Skin Appendage Disord* 2020;6:195–201. doi: 10.1159/000507297
86. Alharbi, Z, et al. A review of wide surgical excision of hidradenitis Suppurativa. *BMC Dermatol* 12, 9 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-5945-12-9>
87. Scuderi, N et al. Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Skin appendage disorders* vol. 3,2 (2017): 95–110. doi:10.1159/000462979
88. Elliott, J et al. “Hidradenitis Suppurativa: A review of post-operative outcomes.” *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* vol. 74,3 (2021): 644–710. doi:10.1016/j.bjps.2020.08.026
89. Burney, Richard E. “35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa.” *World journal of surgery* vol. 41,11 (2017): 2723–2730. doi:10.1007/s00268-017-4091-7
90. Ravi S, et al. Patient Impressions and Outcomes After Clinic-Based Hidradenitis Suppurativa Surgery. *JAMA Dermatol.* 2022;158(2):132–141. doi:10.1001/jamadermatol.2021.4741

91. Vekic DA., et al. Hidradenitis Suppurativa - Management, comorbidities and monitoring. Aust Fam Physician. 2017;46(8):584-588. PMID: 28787558
92. Marzano, AV et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis Suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. The British journal of dermatology vol. 184,1 (2021): 133-140. doi:10.1111/bjd.18983
93. Kimball, Alexa B et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. The New England journal of medicine vol. 375,5 (2016): 422-34. doi:10.1056/NEJMoa1504370
94. Fletcher, J.M., Moran, B., Petrasca, A. and Smith, C.M. (2020), IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis Suppurativa. Clin Exp Immunol, 201: 121-134. doi.org/10.1111/cei.13449
95. Humira US PI. Available at: [humira \(rxabbvie.com\)](http://humira.rxabbvie.com). Accessed: 5 July 2022
96. Humira EU SmPC. Available at: [Humira, INN-adalimumab; \(europa.eu\)](http://Humira, INN-adalimumab; (europa.eu)) ). Accessed: 5 July 2022
97. AbbVie – Humira. Available at: [Humira \(adalimumab\) Dermatology Healthcare Professional Site \(humiradermpro.com\)](http://Humira (adalimumab) Dermatology Healthcare Professional Site (humiradermpro.com)). Accessed: 30 June 2022.

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne HS [29] .....	11
Tabela 2. Liczba pacjentów z HS – dane historyczne pochodzące z NFZ [36, 37] .....	17
Tabela 3. Liczba pacjentów z HS – aktualne dane pochodzące z NFZ [38] .....	18
Tabela 4. Zgłaszana przez lekarza częstość występowania objawów choroby wpływających na jakość życia pacjentów - na początku badania (ogółem oraz w zależności od stopnia nasilenia choroby) [40] .....	19
Tabela 5. Identyfikacja niezaspokojonych potrzeb związanych z wynikami leczenia oraz procesem opieki w leczeniu <i>hidradenitis suppurativa</i> [39] .....	21
Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu <i>hidradenitis suppurativa</i> .....	28
Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) [18] .....	38
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Cosentyx® [18] .....	39
Tabela 9. Dawka zalecana u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą [18] .....	42
Tabela 10. Dawka zalecana w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów [18] .....	43
Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx® w leczeniu <i>hidradenitis suppurativa</i> .....	46
Tabela 12. Leki biologiczne zarejestrowane w leczeniu pacjentów z <i>hidradenitis suppurativa</i> .....	48
Tabela 13. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej głównie w ramach SOC: antybiotyk tetracyklinowy/ doksycyklina (Doxycyclinum Polfarmex) [66] .....	50
Tabela 14. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej .....	52
Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S) .....	57

## 12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Typowa lokalizacja zmian skórnych w przebiegu hidradenitis suppurativa (HS) [19] .....	11
Rysunek 2. Stopień nasilenia zmian w przebiegu HS wg skali Hurleya [25].....	12
Rysunek 3. Stopień nasilenia zmian w przebiegu HS wg skali IHS4 [26].....	12
Rysunek 4. Wpływ HS na ogólną jakość życia pacjenta ocenianą na początku badania [40] .....	20
Rysunek 5. Podsumowanie wytycznych leczenia hidradenitis suppurativa [46-60].....	27
Rysunek 6. Przegląd strategii leczenia w zależności od stadium Hurley'a.....	30