



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Hulio (adalimumab) we wskazaniu:

W leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

Spis treści

KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
PRZEDMIOT ANALIZY	4
OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ.....	4
OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	5
OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	5
PODSUMOWANIE	5
1. PRZEDMIOT ANALIZY	6
1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
1.2 Dodatkowe informacje.....	7
2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
2.1 Opis stanu klinicznego	8
2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
2.3 Technologie alternatywne	10
2.3.1 Technologie alternatywne wg EMA	10
2.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
2.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	11
2.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	12
3 OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	12
4 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	13
4.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy.....	13
4.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	13
5 OCENA SIŁY INTERWENCJI	13
6 SZACOWANIE LYG	17
7 ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	17
8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	19
9 DODATKOWE INFORMACJE	19
10 PIŚMIENNICTWO	19

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

PRZEDMIOT ANALIZY

Hulio (adalimumab) we wskazaniu: w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

EMA wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów w omawianym tym stanie, biorąc pod uwagę, że ropnie i guzki zapalne HS mają nieprzyjemny zapach, powodują ból i mogą prowadzić do tworzenia blizn; nie ma zatwierdzonych metod leczenia ropni i guzków zapalnych HS oraz terapie chirurgiczne i laserowe mogą wiązać się ze znaczną zachorowalnością po zabiegu i niepewną długoterminową kontrolą choroby.

Rejestr pacjentów korzystających z publicznych świadczeń zdrowotnych w Polsce prowadzony jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Według danych Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ, Centrala w Warszawie w latach 2014–2016 odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS (L73.2), co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%. Przekłada się to średnio na 110 pacjentów w stadium II nasilenia choroby wg Hurley i 16 pacjentów w stadium III w ciągu każdego roku (estymacja na podstawie European S1 guideline²). Wynik wydaje się zaniżony w stosunku do prezentowanych danych pochodzących z największych baz medycznych w USA i Europie, chociaż mieści się w podanym na wstępie przedziale, tj. od 0,00033% do 4,1%.

Jako leczenie biologiczne adalimumab zalecany jest we wszystkich recenzowanych wytycznych jako lek biologiczny pierwszego rzutu w przypadku HS Hurley w stadium II/III niereagującym na antybiotyki ogólnoustrojowe. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ potencjalne bezpośrednie komparatory wobec adalimumabu tj.: infliksimab; anakinra; canakinumab; ustekinumab; secukinumab; etanercept nie są finansowane w Polsce w omawianym wskazaniu.

OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z publikacją Deckers 2013 trądzik odwrócony występuje u 1% populacji. Zgodnie z raportem nr: OT.422.17.2020, dotyczącym zastosowania Imraldi w trądziku odwróconym, rejestr pacjentów korzystających z publicznych świadczeń zdrowotnych w Polsce prowadzony jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Według danych Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ, Centrala w Warszawie w latach 2014-2016 odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS (L73.2), co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%. Populacja docelowa: 440 pacjentów

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu większy odsetek (różnica nieistotna statystycznie w badaniu PIONEER I, różnica istotna w badaniu PIONEER II) pacjentów w badaniu HS-I odczuwał zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanej z HS.

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

W dokumencie EPAR przedstawiono wyniki metaanalizy wyników badań PIONEER I oraz PIONEER II. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego badań wyniki metaanalizy wskazują, że w 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR RD=23,9% (95%CI: 16,4; 31,4) [ADA: 50,6% (160/316); PLC: 26,8% (85/317)]. W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II): średnia zmiana (obliczona metodą najmniejszych kwadratów)= -2,6 (95%CI: -3,6; -1,7)

[zmiana od wartości początkowej \pm SE; ADA: $-5,2 \pm 0,39$; PLC: $-2,6 \pm 0,39$]. Dla powyższych określono wartość $p \leq 0,05$; co wskazuje na ich istotność statystyczną.

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji.

OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji.

EMA wskazuje, iż istnieje ograniczone doświadczenie ze schematem dawkowania adalimumabu stosowanym w leczeniu HS, w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami do stosowania adalimumabu, dlatego dalsze informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w nowym schemacie dawkowania będą zbierane.

Dla wszystkich domen badań rejestracyjnych (PIONEER I (M11-313) oraz PIONEER II (M11-810) ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Należy uwzględnić ograniczenia przedstawione powyżej w rozdziale 2.5 „OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH”.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): w badaniu PIONEER I i PIONEER II odpowiednio 76,6% i 79,8% pacjentów było rasy kaukaskiej.

PODSUMOWANIE

Lek nie jest finansowany w Polsce w ocenianym wskazaniu, nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI. W ocenianym wskazaniu substancja czynna adalimumab była pozytywnie oceniana przez Agencję. Dla adalimumabu w ocenianym wskazaniu były dostępne badania z grupą kontrolną, badania RCT, nie były dostępne punkty końcowe związane z wyleczeniem. Dostępne były punkty końcowe związane z przebiegiem choroby. Oceniany lek jest biopodobnym produktem leczniczym. Referencyjnym produktem leczniczym jest preparat Humira (adalimumab).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu w leczeniu pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oceniono w dwóch w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii.

W badaniu PIONEER I oraz PIONEER II brało udział łącznie odpowiednio 307 i 326 pacjentów (do ramienia adalimumabu włączono odpowiednio 153 i 163 pacjentów).

W badaniach oceniano m.in.: odpowiedź kliniczna na leczenie, zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30%, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

1. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

1.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Hulio
Substancja czynna	adalimumab
Kod ATC	L04AB04
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	17.09.2018
Zarejestrowane wskazanie	W leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.
Oceniane wskazanie	W leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.
Podmiot odpowiedzialny	Mylan S.A.S., 117 Allée des Parcs, 69800 Saint-Priest, Francja
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Droga podania	Podskórnice
Dawkowanie	<p>Zalecany schemat dawkowania adalimumabu u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (podawane jako dwa wstrzyknięcia po 40 mg jednego dnia).</p> <p>Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg).</p> <p>Zalecana dawka adalimumabu to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p>
Schemat leczenia	Jeśli to konieczne, w okresie leczenia adalimumabem można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia adalimumabem pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.
Czas leczenia	Terapia ciągła
Szczegółowe warunki stosowania	<p>Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.</p> <p>Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie adalimumabu 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (dot. populacji pacjentów dorosłych).</p> <p>Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długofalową terapią.</p>

Badania diagnostyczne	<p>Badania w kierunku wykluczenia przeciwwskazań do stosowania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> -czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne; -umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).
Badania przy kwalifikacji	<p>Jak powyżej.</p> <p>Badania w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy, tj. odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami).</p> <p>Badania w kierunku zakażenia HBV.</p> <p>U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne.</p> <p>Badanie na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem.</p> <p>Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem należy poddawać badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.</p>
Badania przy monitorowaniu	<p>Badania kontrolne w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy, zakażenia HBV (do 4 miesięcy od zaprzestania stosowania leku).</p> <p>U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Badanie na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem.</p> <p>Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przez cały okres choroby w regularnych odstępach czasu należy poddawać badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.</p>

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Hulio]

1.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biopodobny	TAK
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych

oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: ICD-10: L 73.2

Obszar terapeutyczny: Choroby skóry.

Opis problemu zdrowotnego

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

Rejestr pacjentów korzystających z publicznych świadczeń zdrowotnych w Polsce prowadzony jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Według danych Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ, Centrala w Warszawie w latach 2014–2016 odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS (L73.2), co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%. Przekłada się to średnio na 110 pacjentów w stadium II nasilenia choroby wg Hurley i 16 pacjentów w stadium III w ciągu każdego roku (estymacja na podstawie European S1 guideline²). Wynik wydaje się zaniżony w stosunku do prezentowanych danych pochodzących z największych baz medycznych w USA i Europie, chociaż mieści się w podanym na wstępie przedziale, tj. od 0,00033% do 4,1%.

EMA wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów w omawianym tym stanie, biorąc pod uwagę, że ropnie i guzki zapalne HS mają nieprzyjemny zapach, powodują ból i mogą prowadzić do tworzenia blizn; nie ma zatwierdzonych metod leczenia ropni i guzków zapalnych HS oraz terapie chirurgiczne i laserowe mogą wiązać się ze znaczną zachorowalnością po zabiegu i niepewną długoterminową kontrolą choroby.

2.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Hulio stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Inne choroby skóry i tkanki podskórnej B85-B85.4, B87-B88.9, D86.3, E80.1-E80.29, L10-L14.0, L28-L28.2, L42-L45, L49-L49.9, L51-L54.0, L56, L56.2-L57.9, L59-L60.9, L62-L62.8, L64, L64.8-L68.9, L71-L75.9, L80-L87.9, L90-L92.9, L94-L95.9, L98.5-L99.8, Z20.7 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii ICD-10: L 73.2. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 11 128,7 (10 841,4 - 11 429,8) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 10 810,1 (10 535,2 - 11 096,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 59,1 (28,7 - 107,6);
 - Kobiety: 62,7 (115,0 - 30,6);
 - Mężczyźni: 55,2 (99,7 - 26,8);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,6 (0,4 - 1,2);
 - Kobiety: 0,7 (2,1 - 0,4);
 - Mężczyźni: 0,5 (1,1 - 0,2);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

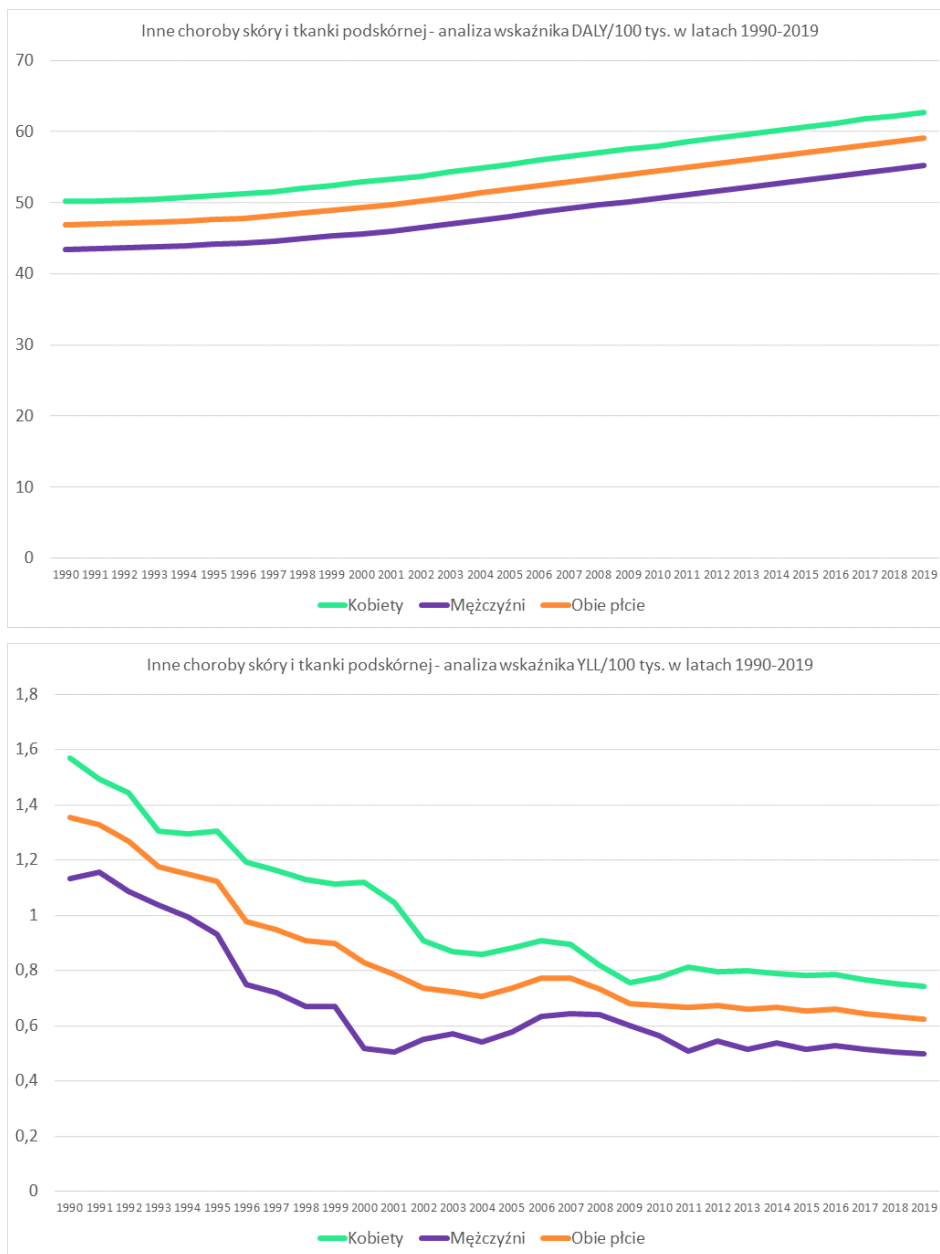


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Inne choroby skóry i tkanki podskórnej	Zniekształcenie, poziom 3	pacjent ma wyraźne zniekształcenie ciała, które wywołuje dyskomfort u innych osób; w rezultacie pacjent unika kontaktów społecznych, czuje się zmartwiony, źle sypia i myśli o samobójstwie.	0.405 (0.275-0.546)
Inne choroby skóry i tkanki podskórnej	Zniekształcenie, poziom 1 ze swędzeniem/bólem	pacjent ma niewielkie, widoczne zniekształcenie ciała, które czasem boli lub swędzi; inni zauważają zniekształcenie, co powoduje pewien niepokój i dyskomfort.	0.027 (0.015-0.042)
Inne choroby skóry i tkanki podskórnej	Zniekształcenie, poziom 2 ze swędzeniem/bólem	pacjent ma widoczne zniekształcenie ciała, które czasem boli lub swędzi; inne osoby przyglądają się mu i komentują, co sprawia, że pacjent się martwi, ma trudności ze snem i koncentracją.	0.188 (0.125-0.267)
Inne choroby skóry i tkanki podskórnej	Choroba zakaźna, ostry epizod, łagodna	pacjent ma stan podgorączkowy oraz odczuwa nieznaczny dyskomfort, ale bez trudności w wykonywaniu codziennych czynności	0.006 (0.002-0.012)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Inne choroby skóry i tkanki podskórnej

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	146,9 (411,7 - 86,9)	92,5 (200,5 - 39,7)	239,5 (147,2 - 476,7)
DALY	12 435,2 (22 809,2 - 6 074,3)	10 278,5 (18 557,7 - 4 987,8)	22 713,7 (11 015,8 - 41 341,1)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

2.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

2.3.1 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Na podstawie dokumentu EPAR nie zdefiniowano technologii alternatywnej stanowiącej komparator wobec ocenianej technologii.

2.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

W publikacji Hendricks 2021 dokonano porównania 9 wytycznych międzynarodowych, dotyczących leczenia trądziku odwróconego (acne inversa): European Academy of Dermatology and Venereology 2015 (European S1), European HS Foundation 2016 (European HS Foundation), Swiss consensus group 2017 (Swiss), Canadian Dermatology Association consensus group 2017 (CDA consensus), British Association of Dermatologists 2018 (BAD), Canadian Dermatology Association 2018 (CDA), HS ALLIANCE 2019 (HS ALLIANCE), US and Canadian HS Foundations 2019 (North American) oraz Brazilian Society of Dermatology 2019 (BSD).

Wyniki porównania opcji leczenia wymienione w ww. wytycznych przedstawiają się następująco:

I. Leczenie miejscowe

- 1) rezorcynol (15%, krem) - European S1, European HS Foundation, CDA consensus, CDA, North American, BSD;
- 2) antyseptyki - Swiss, North American, BSD;
- 3) klindamycyna (1% roztwór) - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;
- 4) doogniskowe iniekcje z kortykosteroidów: acetonid triamcynolonu - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

II. Leczenie systemowe

1) antybiotyki:

- a) tetracykliny - European S1, European HS Foundation, Swiss (doksycyklina), CDA consensus, BAD (doksycyklina), CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;
- b) klindamycyna z ryfampicyną - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

c) metronidazol/moksofloksacyna/rifampina - European S1, HS ALLIANCE, North American;
d) dapson - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

e) ertapenem - HS ALLIANCE, North American;

2) suplementacja:

a) cynk - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

3) retinoidy:

a) acytretyna - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, BSD;

b) izotretynoina - European S1, European HS Foundation, CDA consensus, BAD, CDA, North American, BSD;

4) leki biologiczne:

a) adalimumab - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

b) infliksimab - European S1, European HS Foundation, CDA consensus, BAD, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

c) anakinra - CDA consensus, BAD, HS ALLIANCE, North American, BSD;

d) kanakinumab - BSD;

e) ustekinumab - European S1, BAD, HS ALLIANCE, North American, BSD;

f) secukinumab - BSD;

g) etanercept - European S1, CDA consensus, BAD, HS ALLIANCE, North American, BSD;

5) leki immunosupresyjne:

a) kortykosteroidy systemowe - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA, HS ALLIANCE, North American, BSD;

b) cyklosporyna - European S1, European HS Foundation, Swiss, CDA consensus, BSD;

6) środki hormonalne:

a) metformina - Swiss, CDA consensus, BAD, North American, BSD;

b) cyproteron z etynyloestradiolem - European S1, European HS Foundation, CDA consensus, BAD, North American, BSD;

c) finasteryd - BAD, North American, BSD;

d) spironolakton - BAD, North American, BSD;

[Dermatology 2021;237:81–96, DOI: 10.1159/000503605; Źródło: <https://www.karger.com/Article/Pdf/503605>, dostęp: 12.08.2021]

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

Do bezpośrednich komparatorów wobec adalimumabu należą inne leki biologiczne, tj.: infliksimab; anakinra; canakinumab; ustekinumab; secukinumab; etanercept.

2.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii. TAK

Jako leczenie biologiczne zalecane we wszystkich recenzowanych wytycznych jako lek biologiczny pierwszego rzutu w przypadku HS Hurley w stadium II/III niereagującym na antybiotyki ogólnoustrojowe.

2.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ potencjalne bezpośrednie komparatory wobec adalimumabu tj.: infliksimab; anakinra; canakinumab; ustekinumab; secukinumab; etanercept nie są finansowane w Polsce w omawianym wskazaniu.

3 OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 5 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z publikacją Deckers 2013 trądzik odwrócony występuje u 1% populacji. Zgodnie z raportem nr: OT.422.17.2020, dotyczącym zastosowania Imraldi w trądziku odwróconym, rejestr pacjentów korzystających z publicznych świadczeń zdrowotnych w Polsce prowadzony jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Według danych Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ, Centrala w Warszawie w latach 2014-2016 odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS (L73.2), co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%.
Populacja docelowa
440
Zakres min-max
367 - 336041
Zapadalność
- jeśli podano
Źródła
https://doi.org/10.1007/s13671-013-0064-8 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/040/RPT/OT.422.17.2020_IMRALDI_raport_BIP.pdf https://stat.gov.pl/index.php
Ograniczenia
Uwzględniono wszystkich pacjentów z chorobą przypisaną do kodu ICD-10: L73.2, nie uwzględniając stopnia nasilenia choroby oraz zastosowanego uprzednio leczenia.

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

4 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

4.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie: PIONEER I (M11-313, HS-I) oraz PIONEER II (M11-810, HS-II).

Zastosowana skala oceny wg Cochrane RoB 2

Tabela 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	PIONEER I (M11-313, HS-I)	PIONEER II (M11-810, HS-II)
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie	niskie
Kompletność danych	niskie	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania

Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego badań PIONEER I i PIONEER II określono jako niskie.

4.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badań rejestracyjnych PIONEER I i PIONEER II oceniono według narzędzia [Risk of bias Tool 2.0]. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

5 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

PIONEER I		
Nazwa badania	PIONEER I (M11-313, HS-I)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III.	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Placebo
	Okres obserwacji	Główna faza - 12 tygodni. Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym adalimumab 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni.
	Okres leczenia	Główna faza - 12 tygodni.
	Liczba pacjentów	307 pacjentów [Adalimumab, ADA (N= 153); Placebo, PLC (N= 154)].
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30%	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	RD
	Wartość	2.8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-13.4
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	14.2
	Wartość p	p=0,628

	Wartość w ramieniu interwencji	27.9
	Wartość w ramieniu komparatora	24.8
	Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.
Punkt końcowy 2	Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR).	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	RD
	Wartość	15.9
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5.3
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	26.5
	Wartość p	p < 0,05
	Wartość w ramieniu interwencji	41.8
	Wartość w ramieniu komparatora	26
	Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu ze stanem początkowym).
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Zdarzenia niepożądane ogółem	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny	OR
	Wartość	0.72
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.46
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.13
	Wartość w ramieniu interwencji	50.3
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 58.6
Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.	
Punkt końcowy 2	Poważne zdarzenie niepożądane ogółem	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny	OR
	Wartość	0.99
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.14
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7.14
	Wartość w ramieniu interwencji	1.3
	Wartość w ramieniu komparatora	1.3
Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.	
PIONEER II		
Nazwa badania	PIONEER II (M11-810, HS-II)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III.	

Charakterystyka badania	Komparator z badania	Placebo
	Okres obserwacji	Główna faza - 12 tygodni. Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym adalimumab 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni.
	Okres leczenia	Główna faza - 12 tygodni.
	Liczba pacjentów	326 pacjentów [Adalimumab, ADA (N= 163); Placebo, PLC (N= 163)].
<u>Punkty końcowe zastępcze / surogaty</u>		
Punkt końcowy 1	Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30%	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	RD
	Wartość	25.1
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	12.7
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	37.6
	Wartość p	p < 0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	45.7
	Wartość w ramieniu komparatora	20.7
Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.	
Punkt końcowy 2	Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR).	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	RD
	Wartość	31.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	20.7
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	42.2
	Wartość p	p < 0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	58.9
	Wartość w ramieniu komparatora	27.6
Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu ze stanem początkowym).	
<u>Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem</u>		
Punkt końcowy 1	Zdarzenia niepożądane ogółem	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	0.77
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.5
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.21
	Wartość w ramieniu interwencji	57.1
	Wartość w ramieniu komparatora	63.2
Opis	Odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.	
Punkt końcowy 2	Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	OR
	Wartość	0.49
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.12
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2
	Wartość w ramieniu interwencji	1.8
Wartość w ramieniu komparatora	3.7	

Profil bezpieczeństwa adalimumab, stosowanego w leczeniu chorych na W leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL.

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych, kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Hulio, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznicę, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę), reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dodatkowe informacje dot. badania

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągle leczenie adalimumabem raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu adalimumabem 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie ustalono nowych wniosków odnośnie do bezpieczeństwa stosowania.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórny wprowadzeniu adalimumab 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Podsumowanie oceny siły interwencji

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu większy odsetek (różnica istotna statystycznie tylko obserwowano w badaniu HS-II) pacjentów odczuwał zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS.

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym

od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

W dokumencie EPAR przedstawiono wyniki metaanalizy wyników badań PIONEER I oraz PIONEER II. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego badań wyniki metaanalizy wskazują, że w 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR RD=23,9 (95%CI: 16;4; 31,4) [ADA: 50,6% (160/316); PLC: 26,8% (85/317)]. W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II): średnia zmiana (obliczona metodą najmniejszych kwadratów)= -2,6 (95%CI: -3,6; -1,7) [zmiana od wartości początkowej±SE; ADA: -5,2 ± 0,39; PLC: -2,6 ± 0,39]. Dla powyższych określono wartość $p \leq 0,05$, co wskazuje na ich istotność statystyczną.

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji.

6 SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy LYG.

7 ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
AWMSG, 2015, Walia ²	odstąpiono od oceny	Produkt leczniczy Humira (adalimumab) we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię, spełnia kryteria wyłączenia AWMSG ze względu na ocenę leku przez NICE i dlatego też nie został oceniony przez AWMSG.
AWMSG, 2017, Walia ³	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie adalimumabu, jako opcję terapeutyczną, w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w populacji młodzieży w wieku od 12 r.ż. dokonano na

² <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/adalimumab-humira12/>

³ <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-adalimumab-humira-3371/>

		podstawie danych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z HS (badanie PIONEER I i II). Brak jest obecnie innych opcji terapeutycznych zarejestrowanych w leczeniu HS dostępnych w Walii.
SMC, 2016, Szkocja ⁴	pozytywna	Humira (adalimumab) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię. Dowody pochodzące z podwójnie zaślepienia badania klinicznego wykazały istotną redukcję zmian zapalnych oraz brak pogorszenia stanu ropni i sączących przetok w 12 tygodniu badania u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo. Wybrane uwagi przedstawione w rekomendacji: Kontynuowanie terapii powinno zostać poddane ewaluacji, jeżeli po 12 tyg. leczenia nie obserwuje się poprawy; Założono, iż standardowa opieka jest reprezentatywna dla ramienia placebo z badań PIONEER; Brak jest innych terapii zarejestrowanych w leczeniu HS.
PBAC, 2019, Australia ⁵	pozytywna	Przedstawiono ostatnią opublikowaną przez PBAC rekomendację. PBAC zalecił umieszczenie adalimumabu na liście leków finansowanych jednorazowej ampułkostrzykawkę/wstrzykiwacza 80 mg/0,8 ml do leczenia umiarkowanego do ciężkiego HS, przy takim samym koszcie za miligram jak postać 40 mg/0,8 ml.
SMC, 2017, Szkocja ⁶	pozytywna	Humira (adalimumab) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland we wskazaniu: leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. SMC wcześniej zaakceptował adalimumab do leczenia czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie HS.
CADTH, 2018, Kanada ⁷	pozytywna warunkowa	CADTH rekomenduje, aby adalimumab był refundowany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (łącznie z antybiotykoterapią systemową), jeśli spełnione są następujące kryteria kliniczne i warunki: Kryteria kliniczne: Do stosowania u dorosłych pacjentów cierpiących na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których: liczba ropni oraz guzków wynosi 3 lub więcej; zmiany występują w przynajmniej dwóch anatomicznie odrębnych lokalizacjach, zmiany w przynajmniej jednej lokalizacji powinny charakteryzować się st. II lub III wg Hurley; wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na leczenie 90-dniową antybiotykoterapią systemową. Warunki: lek powinien być przepisywany przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z HS; terapia adalimumabem powinna zostać przerwana, jeżeli brak jest poprawy stanu klinicznego po 12 tygodniach terapii; znacząca redukcja ceny produktu leczniczego.
NICE, 2016, Anglia ⁸	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie adalimumabu, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję terapeutyczną, w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię. Oceny odpowiedzi na leczenie należy dokonać po 12 tygodniach terapii i kontynuować, jeżeli: nastąpi redukcja o 25% lub więcej liczby ropni i guzków zapalnych; brak jest zwiększenia (nasilenia) ropni oraz przetok sączących. Wybrane uwagi przedstawione w rekomendacji: Eksperci kliniczni przedstawili wyjaśnienie komitetowi, iż chociaż infliksymab jest stosowany w leczeniu HS, to lek ten nie został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu oraz dowody naukowe dot. skuteczności infliksymabu są bardzo ograniczone (wyłącznie jedno badanie z niewieleką liczbą uczestników). Dlatego też komitet nie uznał inflksymabu, jako komparator dla adalimumabu, gdyż nie jest on uznaną praktyką; Komitet omówił korzyści związane z jakością życia podczas terapii adalimumabem w porównaniu do placebo, po 12 tygodniach terapii mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu PIONEER II. Komitet zauważył także, iż wykazany korzystny wpływ na jakość życia, mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36 (badania PIONEER) oraz mierzony w skali DLQI, nie był istotny statystycznie dla wszystkich komponentów kwestionariusza SF-36 oraz różnice w zmianie od stanu wyjściowego dla DLQI wynosiła 2,5 punktu w badaniu PIONEER I (p 0,001) i 2,8 punktu w badaniu PIONEER II (p 0,001); natomiast minimalna istotnie kliniczna różnica dla DLQI wynosi 4 punkty. Komitet doszedł do wniosku, że adalimumab wykazuje, istotny statystycznie i istotny klinicznie, pozytywny efekt na jakość życia pacjentów.
HAS, 2016, Francja ⁹	negatywna	HAS nie rekomenduje włączenia adalimumabu na listę leków refundowanych dostępnych w aptekach i szpitalach w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię. Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Humira jest niewystarczająca, aby refundować lek. Skuteczność adalimumabu, oceniona na podstawie skali o małym znaczeniu klinicznym, jest umiarkowana i została oszacowana w ograniczonym horyzoncie czasowym. Brak jest danych na temat

⁴ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1191/adalimumab_humira_final_april_2016_for_website.pdf

⁵ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/adalimumab-psd-november-2019.docx.pdf>

⁶ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1195/adalimumab_humira_abbreviated_final_may_2017_for_website.pdf

⁷ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637>

⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/humira_summary_ct14753.pdf

		<p>dostęp pacjentów do lub ułatwienia zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Nie wykazano korzyści dot. jakości życia pacjentów, która jest szczególnie ograniczona w danej jednostce chorobowej.</p> <p>Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia adalimumabem w danym wskazaniu są ograniczone.</p> <p>Dodatkowe, wybrane uwagi przedstawione w rekomendacji: długotrwała antybiotykoterapia (doksycyklina lub klindamycyna + ryfampicyna) jest powszechnie stosowana w pierwszej linii leczenia pacjentów z HS; rozległe chirurgiczne wycięcie zmian jest jedynym sposobem postępowania, który prowadzi do wyleczenia.</p>
--	--	---

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Hulio (adalimumab) we wskazaniu: w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji.

EMA wskazuje, iż istnieje ograniczone doświadczenie ze schematem dawkowania adalimumabu stosowanym w leczeniu HS, w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami do stosowania adalimumabu, dlatego dalsze informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w nowym schemacie dawkowania będą zbierane.

Dla wszystkich domen badań rejestracyjnych (PIONEER I (M11-313) oraz PIONEER II (M11-810) ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*): w badaniu PIONEER I i PIONEER II odpowiednio 76,6% i 79,8% pacjentów było rasy kaukaskiej.

9 DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz europejskiej agencji leków EMA nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania adalimumabu.

10 PIŚMIENNICTWO

Tabela 8. Źródła danych(/Bibliografia)

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Hulio
PIONEER I: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468207
PIONEER II: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468233 }