



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: ADALIMUMABUM

**INDICAȚIE:** *tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS*

Data depunerii dosarului

18.11.2022

Numărul dosarului

16866

**PUNCTAJ:** 80 de puncte

*acordat pentru terapia cu adalimumab cu adresabilitate pentru pacienți adulți și adolescenți cu HS pentru care managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală și terapie cu adalimumab*



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Adalimumabum

1.2.1. DC: Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.2.2. DC: Humira 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut

1.3. Cod ATC: L04AB04

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 12 decembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută soluție injectabilă în pen preumplut
Concentrație	40 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 2 blist. cu câte un pen pre-umplut (0,4 ml sol. sterilă) și 1 tampon cu alcool cutie cu 2 blist. ce conțin câte o seringă preumplută (0,4 ml sol. sterilă) și un tampon în alcool

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 08.06.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	2227,87 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	2227,87 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Humira

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS.	<b>Hidradenită supurativă la adulți</b> Doza recomandată de Humira la pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o	Durata medie a tratamentului nu este menționată.



zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă. Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Humira 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Beneficiul și riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie re-evaluate periodic. Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

#### **Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg)**

Nu s-au desfășurat studii clinice cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Doza de Humira la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice.

Doza de Humira recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Humira, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic.

#### **PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE APLICATE**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, S.C. Abbvie SRL, a solicitat aplicarea criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat pentru medicamentul Humira indicat ca terapie pentru hidradenita supurativă. Amintim că aceste criterii sunt aplicabile DCI-urilor destinate „pentru

*tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.*

Având în vedere prevederile legislative din O.M.S. nr 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, din H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, din O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat și respectiv din Legea nr. 95/2006 Republicată, precum și precizările din raportul francez privind medicamentele comparator pentru Adalimumabum (HAS, CT 18876, Avis 3 MARS 2021), DETM consideră că aplicarea criteriilor propuse de către solicitant este adecvată.

## **2. ASPECTE GENERALE PRIVIND HIDRADENITA SUPURATIVĂ – EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIA, DIAGNOSTIC, STADIALIZARE, PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT –**

**ASPECTE INTRODUCTIVE PRIVIND HIDRADENITA SUPURATIVĂ:** Hidradenita supurativă (HS) a fost definită drept „o afecțiune cutanată inflamatorie, cronică, recurentă, invalidantă a foliculului pilos, ce apare mai frecvent după pubertate și se caracterizează clinic prin leziuni inflamatorii dureroase, profunde, dispuse la nivelul regiunilor bogate în glande apocrine, cel mai adesea axilar, inghinal și anogenital,,. Afecțiunea are mai multe denumiri, precum boala Verneuil, sindrom de obstrucție foliculară, apocrinită (în literatura engleză), sau acnee inversă din cauza similarităților proceselor fiziopatologice cu acneea și a faptului că HS afectează cu precădere zonele de pliu ale tegumentelor (axile, inghinal, perinanal, fesier), sau șanțul inframamar. Localizări descrise mai rar în literatură de specialitate sunt reprezentate de scalp, regiunea nucală, toracele anterior și flancurile abdominale.

Fiziopatologia hidradenitei supurative este complexă, fiind acceptată ca mecanism primar hiperkeratoza foliculară. Colonizarea bacteriană și disbioza foliculară reprezintă mecanisme secundare în patogeneză a bolii, determinând perpetuarea inflamației mediate imunologic. Formarea biofilmelor bacteriene la nivelul traiectelor sinuoase împiedică acțiunea antibioticelor și intervine în cronicizarea leziunilor.

Încadrată în categoria bolilor rare, HS asociază un impact psihosocial semnificativ, alterând calitatea vieții pacienților. Complicațiile infecțioase, sau cele neoplazice, precum carcinomul spinocelular, ce se pot dezvolta secundar procesului inflamator cronic local, sau alte complicații precum mobilitatea redusă apărută consecutiv dezvoltării de cicatrici extinse contribuie la morbiditatea și chiar mortalitatea prin HS. Dintre comorbiditățile asociate HS fac parte: bolile inflamatorii intestinale (Boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică), spondilartropatii, alte patologii incluse în sindromul de ocluzie foliculară, precum acneea conglobată și foliculita decalvantă a scalpului, boala Behçet etc.



Având în vedere efectele cu impact negativ asupra calității vieții, HS poate fi considerat un adevărat promotor pentru diverse adicții (fumat, consum de alcool sau droguri), anumiți pacienți având chiar ideație suicidară, iar alții frecvente episoade depresive.

**EPIDEMIOLOGIE:** Frecvența exactă a HS nu este cunoscută. Datele epidemiologice care să furnizeze informații privind frecvența HS la nivel internațional, nu există. În Statele Unite ale Americii, un studiu retrospectiv ce a inclus peste 15 milioane de pacienți a evidențiat o prevalență a HS în anul 2007 de 0,053%. A predominat sexul feminin, la care a fost decelat un risc de aproximativ trei ori mai mare comparativ cu sexul masculin. În Europa, prevalențele raportate au fost de 1% în Franța și în Danemarca rezultatele fiind obținute în urma efectuării screeningului populațional prin chestionar, metodă care implică riscul de a supradiagnostica afecțiunea. În România nu există rapoarte privind epidemiologia HS.

**ETIOLOGIE:** Etiologia hidradenitei supurative este multifactorială. Implicarea factorilor genetici în etiologia hidradenitei supurative a fost argumentată prin observarea istoricului familial pozitiv la 30-40% dintre pacienți, fiind sugerată transmiterea autozomal-dominantă a unui defect localizat pe cromozomul 1. Aproximativ 5% din cazurile de hidradenită supurativă au fost asociate mutațiilor genelor  $\gamma$ -secretazei, o protează implicată în procesul de diferențiere keratinocitară prin intermediul căii de semnalizare Notch.

Tabagismul cronic intervine în patogenia hidradenitei supurative prin mai multe mecanisme: inhibă independent calea de semnalizare Notch; stimulează diferențierea limfocitelor Th17 și migrarea neutrofilelor; inhibă apoptoza neutrofilelor; induce vasoconstricție periferică, cu reducerea oxigenării tisulare.

Un alt factor ce influențează patogenia hidradenitei supurative este reprezentat de obezitate. Astfel, la persoanele cu indice de masă corporală crescut, la nivelul pliurilor cutaneo-adipoase apar forțe de frecare și de forfecare ce stimulează mecanoreceptori, cu activarea de factori transcripționali ce induc hiperkeratoză, ruptura chisturilor epidermice și amplificarea inflamației.

Hidradenita supurativă este mai frecventă în rândul persoanelor cu acnee severă, artrita, diabet zaharat, sindrom metabolic și boala inflamatorie intestinală.

**DIAGNOSTIC :** Afecțiunea debutează rar în perioada prepubertară sau post-menopauză, fiind asociată cu afecțiuni endocrine, precum adrenarha precoce sau sindromul ovarelor polichistice.

Diagnosticul de HS se stabilește pe baza informațiilor anamnestice și a tabloului clinic caracteristic. Astfel, sunt sugestive următoarele: un istoric familial de HS; un istoric personal de cel puțin două episoade eruptive cutanate pe durata a șase luni, manifestate prin leziuni inflamatorii, supurative, recurente, dispuse la nivelul regiunilor de elecție; dezvoltarea de noduli, ce pot evolua și conflua în abcese dureroase ce pot fistuliza la nivel cutanat; obstrucția



cronică, profundă a foliculului pilosebaceu și dezvoltarea de cicatrici invalidante. Deși HS nu este o afecțiune inflamatorie de etiologie infecțioasă, microorganisme comensale cutanate ori bacterii patogene pot agrava simptomatologia pacienților. Totuși, se consideră drept diagnostic pentru HS un rezultat bacteriologic negativ sau care evidențiază prezența microbiotei cutanate. Biopsiile nu sunt recomandate de rutină.

**STADIALIZARE:** Clasificarea clinică Hurley a HS a fost considerată a fi cea mai utilă pentru stabilirea unei abordări terapeutice optime. Această clasificare a fost utilizată în studiile clinice care au evaluat eficacitatea și siguranța medicamentului adalimumab în HS și stabilește trei stadii de severitate a HS:

Stadiul I - formarea de abcese, unice sau multiple, fără traiecte sinuoase și fără semne de cicatrizare.

Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuoase și cicatrizare.

Stadiul III – afectare difuză sau multiple abcese și traiecte interconectate, dispuse pe întreaga suprafață afectată.

Evaluarea medicală globală (Physician Global Assessment - PGA), reprezintă un alt sistem de clasificare a HS utilizat îndeosebi în vederea monitorizării **mai facile** a pacienților incluși în studii clinice. Conform acestei clasificări există șase stadii clinice de severitate a HS.

Stadiul 1: Absentă: fără noduli inflamatori sau neinflamatori.

Stadiul 2: Minimă: prezența nodulilor neinflamatori.

Stadiul 3: Ușoară: mai puțin de cinci noduli inflamatori/ un abces sau o fistulă cutanată și nici un nodul inflamator.

Stadiul 4: Moderată: mai mult de cinci noduli inflamatori/ un abces și unul sau mai mulți noduli inflamatori/ 2-5 abcese sau fistule și mai puțin de 10 noduli inflamatori.

Stadiul 5: Severă: 2-5 abcese sau fistule și 10 sau mai mulți noduli inflamatori.

Stadiul 6: Foarte severă: mai mult de cinci abcese și fistule cutanate.

**COMPLICAȚII:** Pacienții cu HS prezintă un risc de 50% pentru a dezvolta diverse neoplasme, în special epiteliom spinocelular, neoplasm al cavității bucale și carcinom hepatic, posibil din cauza fumatului excesiv, conform rezultatelor obținute într-un studiu epidemiologic (Li M et al, 1997). Eiteliomul spinocelular asociat HS are o incidență mai mare la pacienții de sex masculin. Întrucât epiteliomul spinocelular este localizat cu precădere în zona perineală, perianală și fesieră, a fost lansată ipoteza asocierii suplimentare cu HPV. Alte complicații sunt: apariția de fistule și stricturi, contracturi cicatriciale, limfedem, infecții localizate (abces, osteomielită), sistemice (sepsis), dar și alte afecțiuni posibil amenințătoare de viață (anemie severă și alte tulburări metabolice) sau cu un impact profund asupra calității vieții pacientului, cum ar fi depresia care poate merge până la tendință de suicid.

**TRATAMENT:** Tratamentul HS necesită deseori o echipă multidisciplinară capabilă să ofere un tratament medical și chirurgical adecvat.

Obiectivele tratamentului în HS sunt:

- ✓ reducerea populației bacteriene și a ocluziei foliculare,
- ✓ scăderea răspunsului imun,
- ✓ accelerarea vindecării plăgilor,
- ✓ ameliorarea durerii,
- ✓ creșterea calității vieții
- ✓ prevenția formării de noi leziuni.

Dieta, controlul greutateii, renunțarea la fumat și evitarea factorilor triggeri alături de schemele terapeutice medicale sau curele chirurgicale sunt esențiale în managementul HS. Dintre clasele medicale folosite în tratamentul HS amintim: antibioterapia, tratamentele hormonale, imunosupresoare (corticosteroizii, ciclosporina, antiTNF $\alpha$  și inhibitorii IL etc.).

### 3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Eficacitatea și siguranța Humira au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut stadiul II sau III Hurley cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I, denumit PIONEER I, a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până în Săptămâna 11.

În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35).

Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească Humira 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II, denumit PIONEER II, a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până la Săptămâna 11.

În timpul studiului, 19,3% dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35).

Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B. Pacienții participanți la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-un studiu deschis extins în care Humira 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână.

Expunerea medie în cadrul populației totale care a utilizat adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC) definite ca reprezentând reducerea cu cel puțin 50% a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, fără nicio creștere a numărului de abcese și fără nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială.

Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienții care au fost înrolați în studiu având un scor inițial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Humira a atins HiSRC comparativ cu placebo.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS. La pacienții tratați cu Humira s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

**Tabelul 1: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I și II pentru HS**

	HS Studiul I		HS Studiul II	
	Placebo	Humira 40 mg săptămânal	Placebo	Humira 40 mg săptămânal
<b>Răspuns Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)<sup>a</sup></b>	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
<b>≥ 30% Reducere a durerii cutanate<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***

\*p < 0,05, \*\*\*p<0,001, Humira comparativ cu placebo

<sup>a</sup> Dintre toți pacienții randomizați

<sup>b</sup> Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0-10, 0= fără durere cutanată, 10=cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată





Tratamentul cu Humira 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor.

În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) și drenajul fistulelor (30,0% comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul tratat cu Humira.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, Studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la Humira 40 mg pe săptămână în Săptămâna 12, rata HiSRC în Săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat Humira săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt.

**Tabelul nr. 2: Procentul pacienților<sup>a</sup> care au atins HiSRC<sup>b</sup> în Săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului începând din săptămâna 12 de la Humira cu administrare săptămânală**

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	Humira 40 mg o dată la două săptămâni N = 70	Humira 40 mg săptămânal N = 70
Săptămâna 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Săptămâna 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

<sup>a</sup> Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la Humira 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.

<sup>b</sup> Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în Săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu Humira, rata HiSRC în Săptămâna 48 a fost de 68,3% și în Săptămâna 96 a fost 65,1%.

Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu Humira 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

Printre pacienții al căror tratament cu Humira a fost întrerupt în Săptămâna 12 în studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea Humira 40 mg săptămânal, rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).



#### **4. AUTORIZAȚIA DE STUDIU CLINIC ȘI RAPORTUL FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ**

Solicitantul a depus în cadrul documentației dosarului Humira, autorizația studiului clinic cu protocol M15-574, cu nr. Eudra CT: 2015-005161-23, respectiv NCT02808975 (codul studiului alocat pe site-ul ClinicalTrials.gov), intitulat: „*A Phase 4, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Adalimumab Used in Conjunction With Surgery in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa*„. Acest studiu a fost autorizat de ANMDMR în data de 22.09.2016, având nr. de înregistrare a autorizației 23741E. Conform autorizației prezentate de solicitant, au fost aprobate 2 centre de investigație: Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, Clinica Dermato-venerologie și Spitalul Universitar de Urgență Elias, Clinica de Dermatologie și Alergologie.

Precizăm că solicitantul a depus în cadrul dosarului Humira raportul final al studiului clinic cu protocol M15-574. Studiul a fost multicentric (au fost implicate 45 de centre de investigație) și s-a desfășurat în mai multe țări. Data de selectare a primului pacient a fost 22 iunie 2016. Data înrolării primului pacient a fost 18 iulie 2016. Data la care ultimul pacient a încheiat studiul a fost 16 mai 2019.

Conform informațiilor furnizate pe site-ul EU Clinical Trial Register, data terminării analizei finale a datelor colectate a fost 17 octombrie 2019.

Numărul de pacienți înrolați în studiu a fost 206. Stratificarea numărului de pacienți în funcție de țara de proveniență, este prezentată în tabelul următor:

**Tabel nr. 3: Numărul de pacienți înrolați în studiul clinic M15-574**

<b>Subjects enrolled per country</b>	
Country: Number of subjects enrolled	Canada: 14
Country: Number of subjects enrolled	Colombia: 1
Country: Number of subjects enrolled	United States: 14
Country: Number of subjects enrolled	Italy: 6
Country: Number of subjects enrolled	Mexico: 2
Country: Number of subjects enrolled	Russian Federation: 15
Country: Number of subjects enrolled	Turkey: 3
Country: Number of subjects enrolled	Netherlands: 13
Country: Number of subjects enrolled	Norway: 5
Country: Number of subjects enrolled	Poland: 12
Country: Number of subjects enrolled	Portugal: 5
Country: Number of subjects enrolled	Romania: 4
Country: Number of subjects enrolled	Spain: 19
Country: Number of subjects enrolled	United Kingdom: 1
Country: Number of subjects enrolled	Belgium: 1



Country: Number of subjects enrolled	Czech Republic: 8
Country: Number of subjects enrolled	Denmark: 7
Country: Number of subjects enrolled	France: 8
Country: Number of subjects enrolled	Germany: 45
Country: Number of subjects enrolled	Greece: 23
Worldwide total number of subjects	206
EEA total number of subjects	157

Sursa: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005161-23/results>

Conform informațiilor prezentate în tabelul nr. 3, un număr de 4 pacienți români au fost înrolați în studiu. Toți pacienții participanți în studiu au fost adulți, conform rezultatelor studiului clinic M15-574 prezentate pe site-ul EU Clinical Trials Register.

M15-574 a fost un studiu intervențional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo.

#### **Obiectiv primar al studiului a fost:**

- evaluarea siguranței și eficacității adalimumab înainte de intervenția chirurgicală la pacienții cu hidrosadenită supurativă (HS) moderată până la severă, care erau candidați sau eligibili pentru intervenție chirurgicală sau tratament chirurgical, utilizând ca măsură de evaluare, răspunsul clinic al hidrosadenitei supurative (HiSCR).

**Criteriul principal de evaluare aferent obiectivului primar** a fost reprezentat de:

- procentul pacienților care au obținut HiSCR în săptămâna 12. HiSCR a fost definit ca reducerea cu cel puțin 50% a numărului de abcese și noduli inflamatori, fără a se înregistra o creștere a numărului de abcese și fără a se înregistra o creștere a numărului de fistule de drenaj comparativ cu valoarea inițială.

#### **Obiectivele secundare ale studiului au fost:**

- evaluarea impactului preoperator al adalimumab în mod particular asupra zonei HS care urma să fie supusă intervenției chirurgicale;
- evaluarea siguranței și eficacității adalimumab continuat în perioada perioperatorie și post-operatorie;
- evaluarea rezultatelor raportate de către pacienți (PRO) legate de starea de sănătate, simptomele legate de HS (de exemplu, drenajul colecției inflamatorii, inflamația cutanată), funcționalitatea fizică, satisfacția legată de tratament și afectarea muncii/activității de zi cu zi;
- determinarea profilului farmacocinetic și imunogenității terapiei cu adalimumab în urma administrării pe cale subcutanată la pacienți care au avut indicație de intervenție chirurgicală sau de tratament chirurgical pentru HS. Scopul a fost de a determina dacă statusul inflamator al pacienților cu HS are au avut indicație de intervenție chirurgicală sau tratament chirurgical, a modificat profilul farmacocinetic al terapiei cu adalimumab atât înainte, cât și după operație.

**Principalele criterii secundare de evaluare aferente obiectivelor secundare** au fost reprezentat de:

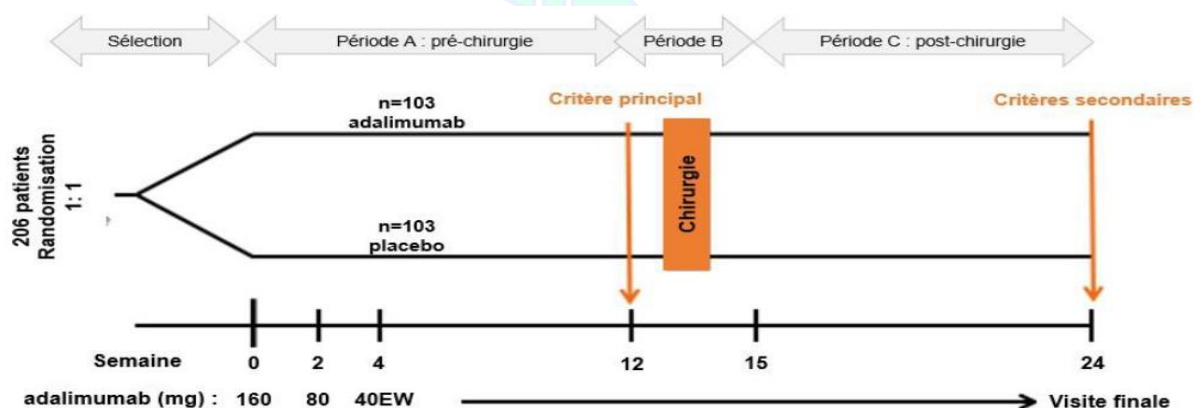
1. procentul pacienților care au obținut HiSCR (definit ca fiind HiSCR, cu excepția zonei chirurgicale HS) la săptămâna 12;
2. procentul pacienților care au obținut HiSCR la săptămâna 24;
3. modificarea procentuală a suprafeței locului/zonei chirurgicale a HS de la momentul inițial până la săptămâna 12;
4. procentul pacienților care necesită intervenție chirurgicală mai puțin extinsă la săptămâna 12 (pe o suprafață mai mică) decât cea a planului chirurgical inițial (determinat la momentul de referință) sau care nu necesită o intervenție chirurgicală, conform deciziei medicului chirurg desemnat.

Perioada de desfășurare a studiului a fost divizată astfel:

- perioadă de screening/evaluare în vederea includerii pacienților în studiu, având o durată de 30 de zile,
- o perioadă inițială de tratament dublu-orb de 12 săptămâni înainte de efectuarea intervenției chirurgicale (Perioada A),
- o perioadă perioperatorie de 2 săptămâni cu continuarea administrării săptămânale a medicamentului de studiu în regim dublu-orb (Perioada B)
- o perioadă postoperatorie de 10 săptămâni de tratament în regim dublu-orb.

Design-ul acestui studiu este amintit în raportul HAS (CT 18876), fiind menționat ca studiul SHARPS. Schema studiului SHARPS este prezentată în figura următoare.

**Figura nr. 1. Schema studiului SHARPS**



EW=every week

Sursa: raportul HAS, CT18876



Perioada de screening s-a desfășurat în intervalul 7 zile - 30 de zile.

Detalii referitoare la perioadele de tratament din studiu sunt prezentate succint în cele ce urmează:

Perioada A: perioada de tratament dublu-orb de 12 săptămâni, placebo controlată, în timpul căreia pacienții au fost randomizați într-un raport 1:1 pentru a primi adalimumab sau placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiul Hurley inițial (II versus III) și de localizarea anatomică a zonei prevăzute pentru intervenția chirurgicală (de exemplu, axilă versus regiunea inghinală). A fost înregistrată dimensiunea proiectată a zonei de excizie chirurgicală stabilită de medicul chirurg desemnat în timpul perioadei de screening (calculată dintr-o trasarea perimetrului exterior pe o foaie de acetat sau echivalent). În ziua 1 pacienții au primit 4 administrări (4 doze de adalimumab de 40 mg administrate subcutanat aferente unei doze de 160 mg sau 4 doze de placebo echivalente în brațul de control). În săptămâna 2, pacienții au primit 2 administrări (2 doze adalimumab de 40 mg administrate subcutanat aferente unei doze de 80 mg sau 2 doze de placebo echivalente în brațul de control). Începând cu săptămâna 4, pacienții au primit 1 doză (adalimumab 40 mg administrată subcutanat sau placebo echivalent în brațul de control) în fiecare săptămână.

Perioada B: perioada de tratament dublu orb de 2 săptămâni, placebo controlată, s-a desfășurat în săptămânile 13 și 14 (perioada perioperatorie). Pacienții au primit administrarea săptămânală de adalimumab 40 mg subcutanat sau placebo echivalent în brațul de control (conform randomizării din ziua 1). Medicul chirurg desemnat a măsurat și a înregistrat suprafața efectivă a zonei de intervenție chirurgicală. Intervenția chirurgicală a fost programată pe parcursul săptămânii 13. Intervenția chirurgicală și managementul postoperator (de exemplu, spitalizarea, îngrijirea plăgii chirurgicale) au fost conform standardelor locale.

Perioada C: perioada de tratament postoperator placebo controlată, desfășurată pe o perioadă de 10 săptămâni, între săptămâna 15 și săptămâna 24 (postoperator). Pacienții au primit administrarea săptămânală de adalimumab 40 mg subcutanat sau placebo echivalent în brațul de control. Nu a fost administrat nici un medicament de studiu în săptămâna 24, la vizita finală a studiului. Pacienților li s-au administrat diferite medicamente (conform prescripției medicului) după ce toate procedurile din săptămâna 24 au fost finalizate.

Principalele criterii de includere în studiu și de non-includere în studiu sunt menționate în tabelul următor.

**Tabel nr. 4. Criteriile de eligibilitate pentru selecția pacienților aplicate în studiul SHARPS**

Main inclusion criteria	Main criteria for non-inclusion
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Adults aged 18 to 65 years;</li><li>▪ HS diagnosis <math>\geq</math> 1 year prior to inclusion;</li><li>▪ Typical inflammatory lesions of HS present in at least 3 different anatomical areas, including:<ul style="list-style-type: none"><li>– Unilateral axillary or inguinal area requiring excisional surgery (defined as "surgical area")</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Number of draining fistulas at inclusion <math>&gt;</math> 20 ;</li><li>▪ Patient requiring surgical management before week 13;</li><li>▪ Patient requiring any of the following procedures: excisional surgery with primary closure, partial reduction of excision by surgical</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 1</math> other Hurley stage II or III area;</li> <li>▪ Surgical area <math>\geq 1</math> active lesion, 1 axillary lesion or 1 inguinal lesion; lesion large enough to require second-line treatment;</li> <li>▪ Number of abscesses and inflammatory nodules <math>\geq 3</math> at non-surgical areas at randomization.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>suture, reconstructive techniques;</li> <li>▪ Patient with active skin pathology or any other disease that may interfere with the assessment.</li> </ul>
--	---

Sursa: raportul HAS, CT18876

## **REZULTATELE STUDIULUI CLINIC**

La studiu au participat pacienți în număr de 206, alocați în mod egal pe unul dintre cele 2 brațe de tratament (adalimumab versus placebo). Dintre aceștia, 165 (80%) de pacienți au finalizat studiul, dintre care 81 dintre ei (79%) au provenit de pe brațul cu placebo, iar 84 de pacienți (82%) au provenit de pe brațul cu adalimumab. 41 de pacienți (19.9%) au întrerupt prematur studiul clinic.

Durata medie de expunere la tratament a fost de 159,2 de zile pentru 103 pacienți din grupul cu adalimumab și pentru 103 pacienți din grupul placebo.

Caracteristicile pacienților înrolați în studiu au fost similare între grupurile de tratament. Caracteristicile pacienților înrolați în acest studiu sunt prezentate în tabelul următor.

**Tabel nr. 5. Caracteristicile pacienților înrolați în studiul SHARPS**

<b>Demographic and clinical characteristics of patients</b>	<b>Placebo (n = 103)</b>	<b>Adalimumab (n = 103)</b>	<b>Total (n = 206)</b>
Female, n (%)	55 (53,4)	51 (49,5)	106 (51,5)
Average age, years (SD)	36,8 (10,81)	38,5 (11,7)	37,6 (11,27)
Average weight, kg (ET)	93,1 (22,77)	98,3 (23,41)	95,7 (23,18)
BMI between 30 and 40 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	38 (37,6)	51 (49,5)	89 (43,6)
BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> , n (%)	14 (13,9)	11 (10,7)	25 (12,3)
Hurley Stage II, n (%)	54 (52,4)	53 (51,5)	107 (51,9)
Hurley Stage III, n (%)	49 (47,6)	50 (48,5)	99 (48,1)
Family history of HS, n (%)	21 (20,4)	28 (27,2)	49 (23,8)
Duration of HS, years (SD)	10,0 (8,98)	11,7 (10,48)	10,9 (9,77)
Previous surgery, n (%)	67 (65,0)	63 (61,2)	130 (63,1)
Planned surgical area (axillary), n (%)	61 (59,2)	60 (58,3)	121 (58,7)
Smoking, n (%)	70 (68,6)	69 (67,6)	139 (68,1)
Alcohol use, n (%)	52 (53,1)	51 (51,5)	103 (52,3)
Total number of abscesses and inflammatory nodules (SD)	11,3 (12,58)	10,3 (7,45)	10,8 (10,33)
Average number of abscesses (SD)	2,8 (6,11)	2,4 (3,72)	2,6 (5,05)
Average number of inflammatory nodules (SD)	8,5 (9,12)	7,9 (5,53)	8,2 (7,53)
Average number of draining fistulas (ET)	4,0 (5,35)	3,6 (3,97)	3,8 (4,70)
Hs-CRP, mg/L (SD)	15,7 (19,54)	11,7 (18,75)	13,8 (19,22)
Average HS-PGA-SP score (SD)	4,8 (2,91)	5,0 (2,91)	4,9 (2,90)
Average total DLQI score (SD)	12,9 (7,08)	13,6 (7,28)	13,2 (7,18)
Average total HSSA score (SD)	5,93 (2,508)	5,96 (2,416)	5,94 (2,456)
Average total HSIA score (SD)	5,05 (2,322)	4,81 (2,478)	4,93 (2,399)

Sursa: raportul HAS, CT18876

### **Răspunsul HiSCR în săptămâna 12 determinat la populația aflată în intenție de tratament**

Procentul de respondenți Hi-SCR în săptămâna 12 a fost mai mare în grupul tratat cu adalimumab decât în grupul care a primit placebo: 47,6% față de 34% (IC 95% = [0,0; 26,9],  $p = 0,049$ ). Analiza de sensibilitate, efectuată pentru populația aflată în intenție de tratament modificată, a arătat rezultate similare.

Criteriile de evaluare aferente obiectivelor secundare au fost analizate conform următoarei secvențe ierarhice:

1. procentul pacienților care au obținut HiSCR (definit ca fiind HiSCR, cu excepția zonei chirurgicale HS) la săptămâna 12;
2. procentul pacienților care au obținut HiSCR (definit ca fiind HiSCR, cu excepția zonei chirurgicale HS) la săptămâna 24;
3. modificarea procentuală a suprafeței locului/zonei chirurgicale a HS de la momentul inițial până la săptămâna 12;
4. procentul pacienților care vor necesita intervenție chirurgicală mai puțin extinsă la săptămâna 12 (pe o suprafață mai mică) decât cea planificată inițial (determinat la momentul de referință) sau care nu necesită o intervenție chirurgicală, conform deciziei medicului chirurg desemnat.

Nu a fost demonstrată nicio diferență semnificativă în procentul de respondenți la HiSCR în săptămâna 12, primul criteriu testat: 47,6% în grupul cu adalimumab față de 35,0% în grupul placebo (IC 95% = [-0,9; 26,1]  $p = 0,067$  (NS)).

În absența unei diferențe semnificative asupra primului criteriu de evaluare al secvenței ierarhice, analiza celorlalte efecte nu a putut fi continuată.

Rezultatele privind procentul de pacienți care necesitau o intervenție chirurgicală mai puțin extinsă decât cea planificată la includere sau care nu necesitau intervenție chirurgicală la săptămâna 12, criteriu de evaluare clinic relevant, au fost considerate exploratorii: 46,3% în grupul tratat cu adalimumab și 43,7% în grupul placebo (populația aflată în intenție de tratament).

Evenimentele adverse au fost raportate la 71,8% dintre pacienții din grupul cu adalimumab și 67% dintre pacienții din grupul placebo.

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost: rinofaringita (18,4% atât în grupul tratat cu adalimumab, cât și în grupul placebo), agravarea SH (13,6% în grupul tratat cu adalimumab și 14,6% în grupul placebo), cefaleea (12,6% în grupul cu adalimumab și 13,6% în grupul placebo) și durerea asociată procedurii chirurgicale (13,6% și 7,8%).

Majoritatea evenimentelor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată și nu au fost considerate a fi legate de tratament.

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin un eveniment advers grav a fost de 6,8% în grupul tratat cu adalimumab și de 2,9% în grupul placebo.

Un caz de eveniment advers grav (o infecție moderată cu *Blastocystis hominis*) a fost considerat posibil legat de tratamentul în grupul cu adalimumab.

Două decese au avut loc în grupul cu adalimumab, dar nu au fost atribuite tratamentului.

Principalele rezultate privind profilul de siguranță determinat în studiul SHARP sunt rezumate în tabelul următor.

**Tabelul nr. 6. Rezumatul evenimentelor adverse – studiul SHARP**

Summary of AEs, nE (nE/100PYS)	Adalimumab (n = 103)	Placebo (n = 103)
<b>EI</b>	<b>338 (752,8)</b>	<b>311 (705,2)</b>
<i>Treatment-related AEs</i>	97 (216,0)	72 (163,3)
<b>ISG</b>	<b>7 (15,6)</b>	<b>4 (9,1)</b>
<i>Treatment-related AEs</i>	1 (2,2)	0
<b>Infection</b>	<b>62 (102,1)</b>	<b>62 (140,6)</b>
<i>Severe infection</i>	2 (3,3)	1 (2,3)
<b>AEs leading to discontinuation of the study</b>	<b>4 (6,6)</b>	<b>7 (15,9)</b>
<b>AEs leading to death</b>	<b>1 (2,2)</b>	<b>0</b>
<b>Deaths</b>	<b>2 (4,5)</b>	<b>0</b>

## OBSERVAȚII

Conform RCP Humira, pacienții pediatrici nu au fost înrolați în studii clinice care au testat adalimumabul în HS.

Aspecte din RCP Humira sunt redată în cele ce urmează:

*„Nu s-au desfășurat studii clinice cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Doza de Humira la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice.*

*Doza de Humira recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.*

*La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.*

*Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.*

*Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.*

*Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Humira, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.*

*Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic.*





*Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea Humira nu este relevantă pentru această indicație.,,*

Având în vedere populația eligibilă din studiul de fază IV, precum și aspectele menționate în RCP Humira privind populația pediatrică, DETM a luat în considerare acordarea punctajului de 45 de puncte pentru studiul clinic depus (autorizația și raportul final al studiului) cu **limitarea segmental populațional la pacienți (adulți și adolescenți) pentru care managementul terapeutic presupune o intervenție chirurgicală și terapie cu adalimumab pentru HS.**

Precizăm că posologia de administrare la adulți a medicamentului adalimumab în studiu respectă recomandarea din RCP Humira.

## 5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

### 5.1. HAS- Haute Autorité de Santé

Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Adalimumabum pentru indicația: „**Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS,**”, a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța în data de 22 martie 2021. **Avizul datat 3 martie 2021** acordat de către Comisia pentru Transparență a fost favorabil rambursării în procent de 15%, ca urmare a acordării unui **beneficiu terapeutic scăzut** pe baza rezultatelor studiilor clinice analizate. Humira este recomandat ca tratament de a doua intenție, după răspunsul insuficient la terapia cu antibiotice, în formele moderate spre severe și active de Hsla adulți.

Rezultatele studiilor clinice de fază III cu protocol PIONEER I și PIONEER II, studii randomizate, cu design dublu-orb și placebo controlate, precum și a celor din studiul de fază IV, SHARPS au fost analizate de grupul de experți. La studiile de fază III au participat 633 de pacienți diagnosticați cu HS forma moderată până la severă, iar la studiul SHARPS au participat 206 pacienți cu HS.

Experții francezi nu au identificat niciun medicament comparator pentru Humira.

### 5.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Adalimumabum ca terapie pentru HS, având nr. ta 392 a fost publicat pe site-ul NICE în data de 22 iunie 2016.

Conform acestui raport, adalimumabum este recomandat ca opțiune de tratament pentru pacienții adulți, care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS. Experții NICE au recomandat evaluarea răspunsului la terapia cu adalimumab după 12 săptămâni de tratament și continuarea acestuia în condițiile în care există dovezi clare de răspuns, definite prin:

- o reducere cu 25% sau mai mult a numărului total de abcese și noduli inflamator și
- absența creșterii abceselor și fistulelor drenante.

### 5.2.2. SMC- Scottish Medical Consortium

Raportul datat 8 aprilie 2016 având nr. 1143/16 publicat la data de 09 mai 2016 pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Scoția cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului cu DCI Adalimumabum pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS.

Au fost analizate rezultatele studiilor clinice cu protocol PIONEER I și PIONEER II. Avizul rambursării nu include restricții față de indicația evaluată.

Un alt document datat 05 mai 2017, având nr. 1243/17 a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Scoția și cuprinde avizul favorabil rambursării terapiei cu DCI Adalimumabum pentru tratamentul formelor active, moderate spre severe de HS la adolescenți începând de la 12 ani. Acest document nu este un raport de evaluare.

### 5.3. IQWIG, G-BA

Rapoartele de evaluare a medicamentului Humira ca terapie pentru HS nu au fost publicate pe site-urile IQWIG sau G-ba.

## 6. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ADALIMUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Adalimumabum este rambursat în Marea Britanie și 19 state membre ale UE, conform tabelului următor.

**Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului cu DCI Adalimumabum în statele membre UE și Marea Britanie pentru indicația: „Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS,,**

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1.	Cehia	Da	-	RCP
2.	Croația	Da		
3.	Austria	Da	-	RCP
4.	Belgia	Da	-	RCP
5.	Estonia	Da	-	RCP

6.	Olanda	Da	-	RCP
7.	Finlanda	Da	-	RCP
8.	Franta	Da	-	RCP
9.	Irlanda	Da	-	RCP
10.	Germania	Da	-	RCP
11.	Marea Britanie	Da	-	RCP
12.	Italia	Da	-	RCP
13.	Lituania	Da	-	RCP
14.	Portugalia	Da	-	RCP
15.	Suedia	Da	-	RCP
16.	Spania	Da	-	RCP
17.	Slovacia	Da	-	RCP
18.	Grecia	Da	-	RCP
19.	Slovenia	Da	-	RCP
20.	Danemarca	Da	-	RCP

## 7. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

### 7.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Dovezi care să ateste că pacienții cu hidradenită supurativă (acnee inversă) activă, moderată până la severă care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS prezintă o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni nu sunt disponibile.

În acest context, precizăm că solicitantul nu a depus dovezi care să confirme existența unei speranțe medii de supraviețuire sub 24 de luni pentru pacienții cu HS.

### 7.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Având la bază rezultatele studiilor clinice în care a fost evaluat adalimumab la pacienții cu HS, putem afirma că terapia cu Humira determină oprirea sau încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

### 7.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic





**debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor publicate pe site-ul Orphanet, sindromul de HS este încadrat în grupul afecțiunilor rare, având alocate codurile ORPHA: 641380, 289478, 641385, 641390.

- ORPHA: 641380 (Disorder) PAPASH syndrome (Pyogenic arthritis-pyoderma gangrenosum-acne-hidradenitis suppurativa syndrome)
- ORPHA: 289478 (Disorder) PASH syndrome (Pyoderma gangrenosum-acne-suppurative hidradenitis syndrome)
- ORPHA: 641385 (Disorder) PASS syndrome (Pyoderma gangrenosum-acne-hidradenitis suppurativa-ankylosing spondylitis syndrome)
- ORPHA: 641390 (Disorder) PsAPASH syndrome (Psoriatic arthritis-pyoderma gangrenosum-acne-hidradenitis suppurativa syndrome).

Solicitantul a depus în cadrul dosarului informații furnizate de către Institutul Național de Sănătate Publică (INSP), care au stat la baza estimărilor companiei privind prevalența în România a HS în vederea încadrării HS ca boală rară.

Numărul de **cazuri noi** declarate de medicii de familie prin afecțiuni foliculare (cod 999 - 619 și cod ICD 10 - I72 chist folicular și I73 alte afecțiuni foliculare) în anii 2017-2021 a fost după cum urmează:

An	2017	2018	2019	2020	2021
Nr. cazuri	3026	2763	3644	2841	3967

Numărul de externări din unitățile medicale din România cu diagnosticul chist folicular (cod ICD 10 - I72) și alte afecțiuni foliculare (cod ICD - I73) în anii 2017-2021 a fost după cum urmează:

			2017	2018	2019	2020	2021
L72.0	Chist epidermic	TOTAL	670	796	724	226	324
L72.1	Chist trichodermic	TOTAL	1461	1561	1701	552	661
L72.2	Steatochistoza multipla	TOTAL	20	18	13	2	2
L72.8	Alte forme de chist folicular al pielii si tesutului celular subcutanat	TOTAL	244	270	317	123	172
L72.9	Chist folicular al pielii si tesutului celular subcutanat, nespecificat	TOTAL	212	203	246	61	106
L73.0	Acneea cheloida	TOTAL				2	1
L73.1	Pseudo-foliculita barbii	TOTAL	5		3		
L73.2	<b>Hidradenita supurata</b>	<b>TOTAL</b>	<b>136</b>	<b>131</b>	<b>140</b>	<b>36</b>	<b>84</b>
L73.8	Alte forme specificate de tulburari foliculare	TOTAL	22	10	32	8	8
L73.9	Tulburari foliculare, nespecificate	TOTAL	23	7	26	2	1



Amintim că prevalența reprezintă numărul total de cazuri de o anumită boală sau un alt eveniment (accident, etc.) existent într-o populație determinată, **fără a face deosebire între cazurile „vechi” și nou apărute**, în cursul unei anumite perioade definite de timp (prevalența de perioadă) sau la un moment dat (prevalența de moment).

Așadar, la un număr de 11362 de cazuri cu diagnosticul chist folicular și alte afecțiuni foliculare (numărul total de externări din unitățile medicale din România cu diagnosticul chist folicular și alte afecțiuni foliculare (în anii 2017-2021), pentru a avea o prevalență de 5 persoane la 10000 de locuitori (pragul pentru definirea unei boli rare) ar trebui să avem aproximativ 5 persoane cu HS. Dar, conform tabelului furnizat de INSP, considerând că numărul de cazuri de HS reprezintă cazurile existente de boală (care includ și cazuri noi de boală) numărul de cazuri cu HS raportate în perioada 2017-2021 a fost de 529. Prin urmare, HS nu poate fi considerate o afecțiune rară pentru România, întrucât afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

Însă, HS este o boală cronică debilitantă, care poate pune în pericol viața pacienților.

#### **PRECIZĂRI ALE SOLICITANTULUI PRIVIND NUMĂRUL DE PACIENȚI CU HIDRADENITĂ SUPURATIVĂ ELIGIBILI PENTRU TERAPIA CU ADALIMUMAB**

Având în vedere datele statistice locale puse la dispoziție de Institutul Național de Sănătate Publică privind:

- numărul de externări din unități sanitare din România pe cod de boală L73.2 Hidradenita Supurativă: în medie 105/an pentru anii 2017-2021
- numărul de proceduri de excizie a glandelor sudoripare (cod 1633) efectuate în unitățile sanitare din România: în medie 33/an pentru anii 2017-2021;
- numărul estimat de cazuri noi declarate de medicii de familie: în medie 154/an pentru anii 2017-2021 care include toate cazurile, indiferent de severitatea bolii

compania a estimat un număr de pacienți care ar putea primi tratament cu adalimumab pentru tratamentul hidradenitei suppurative active, moderată până la severă la pacienți adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic conventional pentru hidradenita supurativă de 50 pacienți/an.



## 8. PUNCTAJ

acordat pentru terapia cu adalimumab cu adresabilitate pentru pacienți adulți și adolescenți cu HS pentru care managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală și terapie cu adalimumab

Criteria de evaluare	Punctaj
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
<b>Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de	10
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>

## 9. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Adalimumabum pentru indicația „*Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS,*” cu adresabilitate pentru categoria de pacienți menționată la punctul 8.PUNCTAJ **îtrunește punctajul de includere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**



## 10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI **Adalimumabum** având indicația „*Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS,*” cu adresabilitate pentru pacienți adulți și adolescenți cu HS pentru care managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală și terapie cu adalimumab.

## 11. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 08.06.2023
2. Rezumatul caracteristicilor produsului Humira, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx\\_154189\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx_154189_ro.pdf)
3. H.G. nr. 720/2008 actualizat
4. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
5. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(4):619-44
6. Hidradenitis Suppurativa Foundation, 2009. San Diego, California 92129. www.hs-foundation.org
7. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. J Am Acad Dermatol 1996; 35(2 Pt 1):191-4
8. Patogeneza infecțioasă și antibioterapia hidradenitei supurative, Iulia Solomon, Călin Giurcăneanu, Gabriela-Loredana Popa, Mara Mădălina Mihai 2016
9. Hidradenita Supurativă: O Analiză a Patogenei și Tratatamentului, Mihai Lupu, Cristiana Voicu, Laura Papagheorghe, Irina Tudose, Victor Gabriel Clătici, Călin Giurcăneanu, 2015
10. Rolul colonizării bacteriene în fiziopatologia hidradenitei supurativ, Bogdan Dima, Mara Mădălina Mihai, Gabriela-Loredana Popa, Monica Beatrice Dima, Olguța Anca Orzan, 2018
11. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments, Hessel H. van der Zee, Jon D. Laman, Jurr Boer and Errol P. Prens, 2012 John Wiley & Sons A/S Experimental Dermatology, 2012, 21, 735-739
12. UPDATE AL ETIOPATOGENIEI, FACTORILOR DE RISC ȘI TRATAMENTULUI ÎN HIDRADENITA SUPURATIVĂ, MARIA ROTARU\*,\*\*, FLORINA PALCU, DermatoVenerol. (Buc.), 62: 277-292
12. HAS, CT 18876, Avis 3 MARS 2021, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18876\\_HUMIRA\\_hidrosadenite\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18876.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18876_HUMIRA_hidrosadenite_PIC_REEV_AvisDef_CT18876.pdf)
13. NICE, Technology appraisal guidance, Published: 22 June 2016, www.nice.org.uk/guidance/ta392 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637>
14. SMC, [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1195/adalimumab\\_humira\\_abbreviated\\_final\\_may\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1195/adalimumab_humira_abbreviated_final_may_2017_for_website.pdf), [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1191/adalimumab\\_humira\\_final\\_april\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1191/adalimumab_humira_final_april_2016_for_website.pdf)

Raport finalizat la data de : 26.06.2023

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**