

# Adalimumab per al tractament de la hidroadenitis supurativa

## Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

04 de Maig 2022

**Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica:
- Experts clínics externs: Julio Bassas (Servei de Dermatologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano, Montserrat Gasol.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital del Mar: Patrícia Díaz

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab per al tractament de la hidroadenitis supurativa: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: adalimumab, anti-TNF, hidroadenitis supurativa

**Alguns drets reservats**

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

Pendent de correcció lingüística

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

**Índex**

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Descripció del problema de salut .....	5
2.2. Tractament de la malaltia .....	5
3. Àrea descriptiva del medicament .....	6
3.1. Utilització en poblacions especials .....	7
3.2. Dades farmacocinètiques .....	7
4. Evidència disponible .....	7
5. Avaluació de l'eficàcia .....	9
5.1. Assaigs clínics .....	9
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisi .....	15
6. Avaluació de la seguretat .....	16
6.1. Esdeveniments adversos .....	16
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	19
6.3. Pla de gestió de riscos .....	20
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	20
8. Àrea econòmica .....	22
8.1. Cost del tractament .....	22
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	23
8. Bibliografia .....	25

## 1. Punts clau

- Adalimumab és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix específicament al TNF i neutralitza la seva funció biològica reduint la cascada inflamatòria. Actualment està autoritzat per al tractament de l'hidroadenitis supurativa (HS) activa de moderada a greu en adults i adolescents a partir de 12 anys amb una resposta insuficient al tractament sistèmic convencional d'hidroadenitis supurativa.
- L'evidència clínica d'adalimumab per al tractament de la HS de moderada a greu prové de dos assaigs clínics pivot (PIONEER I i PIONEER II) de disseny similar: assaigs clínics fase III, multicèntrics, aleatoritzat 1:1, doble cec, controlats amb placebo amb dos períodes de tractament. En l'estudi PIONEER II es va permetre el tractament amb antibiòtics orals.
- La variable principal d'ambdós estudis pivot va ser la resposta clínica d'hidroadenitis supurativa (HiSCR) a la setmana 12 de tractament. A l'estudi PIONEER I el 41,8 % dels pacients tractats amb adalimumab van assolir la HiSCR respecte el 26,0 % amb placebo i a l'estudi PIONEER II el 58,9 % dels pacients tractats amb adalimumab van aconseguir la HiSCR respecte el 27,6% amb placebo. Les diferències observades en la variable principal entre el grup de placebo i adalimumab a la setmana 12 van ser estadísticament significatives i es consideren clínicament rellevants.
- El resultat de les tres variables secundàries avaluades a la setmana 12 (percentatge de pacients en estadi Hurley II inicial que van aconseguir un recompte d'AN de 0, 1 o 2; percentatge de pacients que van aconseguir una reducció  $\geq 30\%$  i una reducció  $\geq 1$  en la NRS30; canvi en la puntuació de Sartorius modificada) van ser concordants amb els resultats de la variable principal en l'estudi PIONEER II. Tanmateix, cap d'aquestes va mostrar diferències estadísticament significatives entre els pacients tractats amb adalimumab setmanal respecte placebo en l'estudi PIONEER I.
- Els resultats de les escales de qualitat de vida (DLQI, SF-36 només en PIONEER I i EQ-5D només en PIONEER II) van mostrar millories estadísticament significatives per als pacients que van rebre tractament amb adalimumab setmanal respecte els que van rebre placebo.
- El perfil de seguretat d'adalimumab en pacients amb HS és consistent amb el seu perfil de seguretat conegut per la resta d'indicacions. Els esdeveniments adversos amb adalimumab van ser generalment lleus, essent els més freqüents l'empitjorament de la hidroadenitis supurativa, la nasofaringitis, la cefalea i la infecció del tracte respiratori superior.
- A data de març de 2022, adalimumab és l'únic fàrmac aprovat per al tractaments de pacients amb HS de moderada a greu sense resposta al tractament sistèmic convencional.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La hidroadenitis supurativa (HS), també coneguda com a acné invers, és una malaltia crònica de la pell que es caracteritza per brots recurrents de lesions inflamatòries (nòduls, abscessos i fistules multifocals) que produeixen dolor, supuració i/o mal olor i que afecten predominantment àrees amb abundants glàndules apocrines com les regions axil·lar, inguinal, glútia, submamària i anogenital<sup>1</sup>. Com a conseqüència del dolor, el drenatge i les limitacions del moviment degut a la cicatrització, la malaltia pot tenir un impacte considerable a la vida diària dels pacients.

La prevalença de la malaltia a l'Europa occidental és de l'1% i és de 2 a 5 vegades més freqüent en dones que en homes<sup>1,2</sup>. S'inicia en edats joves (excepcionalment abans de l'adolescència) i l'interval mitjà des de l'inici dels símptomes fins al diagnòstic és de 7,2 anys.

L'etiologia de l'HS és desconeguda però s'han identificat diferents factors genètics i mediambientals relacionats amb la seva aparició. El tabac, l'obesitat i la pressió mecànica sobre la pell (roba ajustada) poden actuar com a factors desencadenants en una persona amb predisposició genètica a patir la malaltia<sup>3</sup>.

El diagnòstic és principalment clínic (anamnesis i exploració física) i requereix la presència de lesions característiques doloroses o supuratives en 2 o més ocasions en els últims 6 mesos. Els antecedents familiars d'HS i un cultiu de pell negatiu per infecció bacteriana o amb presència de microbiota normal són criteris indicatius d'HS<sup>3</sup>.

Es disposa de diferents mètodes d'estadiatge de la malaltia. La primera en aparèixer va ser l'escala de Hurley que classifica la gravetat de la malaltia en 3 estadis clínics diferents<sup>4</sup>:

**Taula 1. Escala de Hurley**

<b>Estadi I</b>	Formació aïllada d'abscessos, sense cicatrius ni tractes fistulosos.
<b>Estadi II</b>	Abscessos recurrents, amb formació de fistules; lesions úniques o múltiples molt separades.
<b>Estadi III</b>	Afectació difusa, amb múltiples fistules i abscessos interconnectats.

La majoria dels pacients es troben en estadi I (24-68% dels pacients), mentre que el 28-54% dels pacients es troben en estadi II i el 2-29% dels pacients en estadi III<sup>5</sup>. Tot i que la classificació de Hurley continua sent útil avui en dia, aquesta té limitacions que no la fan adequada per monitoritzar l'eficàcia d'intervencions en assaigs clínics. Recentment han sorgit altres escales que tenen en compte la càrrega inflamatòria de la malaltia com la *International Hidroadenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)*, la *Hidroadenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)*, la *Hidroadenitis Suppurativa Physician Global Assessment* i la *Hidroadenitis Suppurativa Score* o *Sartorius score*, entre d'altres.

### 2.2. Tractament de la malaltia

La guia europea per al tractament de l'hidroadenitis supurativa<sup>6</sup> centra el tractament de l'HS en dos pilars fonamentals: la prevenció de la formació de nous nòduls i abscessos i el tractament de les lesions existents.

El tractament inclou la recomanació de mesures generals com la pèrdua de pes, l'abandonament de l'hàbit tabaquic, mesures higièniques per mantenir les regions habitualment afectades netes i seques i la depilació no traumàtica (amb làser) de les zones afectades per eliminar el fol·licle pilós.

L'ús dels tractaments farmacològics depèn de la gravetat i l'extensió de les lesions. En l'estadi inicial (Hurley I) el tractament d'elecció són els antibiòtics tòpics com la clindamicina. Les lesions individuals es poden tractar quirúrgicament. La metformina pot ser útil en alguns pacients amb obesitat i resistència a la insulina.

En estadis més avançats (Hurley II i III), on l'afectació corporal és major, el tractament d'elecció són els antibiòtics sistèmics que s'administren durant 2-3 mesos (tetraciclins com la doxiciclina i la minociclina, combinació de rifampicina i clindamicina) i es pot indicar abordatge quirúrgic en bloc de les zones afectades.

Els retinoides orals (acitretinoïna) són una opció en pacients amb múltiples lesions petites tipus fol·liculitis (acne quíctic) que no han respost al tractament antibiòtic.

El tractament antiinflamatori amb corticoides orals o intralesionals, estan indicats en el tractament agut de lesions inflamades i doloroses.

En els pacients en estadis més greus que no responen al tractament antibiòtic o recidiven posteriorment i que presenten brots freqüents i no abordables quirúrgicament per la seva extensió, es poden utilitzar fàrmacs biològics com a tractament de rescat. Actualment, l'únic fàrmac biològic aprovat per al tractament de l'HS és l'adalimumab. Adalimumab es va autoritzar per primera vegada a la UE el setembre de 2003 per al tractament de l'artritis reumatoide activa i es va ampliar posteriorment per incloure el tractament d'altres malalties autoimmunes inflamatòries. Al juny de 2015, l'EMA va ampliar-ne la indicació per a incloure el tractament d'adults amb hidroadenitis supurativa activa de moderada a greu, que no han respost als tractaments sistèmics convencionals<sup>7</sup>.

Adalimumab és un anticòs monoclonal que s'uneix al factor de necrosi tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), prevenint l'activació dels receptors TNF, que causen reaccions inflamatòries associades amb malalties autoimmunes<sup>10</sup>.

Actualment, s'està estudiant l'eficàcia d'altres fàrmacs biològics emprats per la psoriasi i dirigits contra proteïnes com la IL-17 o la IL-23 (secukinumab, risankizumab, ustekinumab, guselkumab o gimekizumab) per al tractament de l'HS.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques d'adalimumab<sup>10</sup>

<b>Principi actiu</b>	Adalimumab
<b>Nom comercial</b>	Humira®*
<b>Laboratori</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Presentacions</b>	Solució injectable en xeringa precarregada de 20, 40 i solució injectable en ploma precarregada de 40mg i 80mg
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Cap
<b>Codi ATC</b>	L04AB04
<b>Grup farmacoterapèutic</b>	Immunosupressors. Inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (TNF $\alpha$ )
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat (EMA)
<b>Condicions de dispensació</b>	Hospitalària
<b>Indicació avaluada i data d'autorització</b>	EMA (12/12/2016): Tractament de l'hidroadenitis supurativa activa de moderada a greu en adults i adolescents a partir de 12 anys amb una resposta insuficient al tractament sistèmic convencional d'hidroadenitis supurativa.  FDA (11/09/2015): Tractament de l'hidroadenitis supurativa de moderada a greu.
<b>Situació de finançament</b>	Finançat
<b>Mecanisme d'acció</b>	Anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix específicament al TNF i neutralitza la seva funció biològica en bloquejar la seva interacció amb els receptors p55 i p75 reduint la cascada inflamatòria.
<b>Via d'administració</b>	Subcutània
<b>Posologia</b>	Dia 1: 160 mg <sup>a</sup> Dia 15: 80 mg <sup>b</sup> A partir del dia 29: 40 mg setmanal o 80 mg cada dues setmanes. La continuació del tractament més enllà de les 12 setmanes, ha de revalorar-se curosament en pacients que no hagin respost en aquest període.

EMA: Agència Europea de Medicaments. FDA: Administració de Medicaments i Aliments. TNF $\alpha$ : factor de necrosi tumoral alfa

\*Biosimilars d'adalimumab (març 2022): Amgevita® 20mg, 40 mg; Hyrimoz® 40 mg, Idacio® 40mg, Hulo® 40mg, Imraldi® 40mg.

<sup>a</sup>Administrada com a 4 injeccions de 40mg en un dia o 2 injeccions diàries de 40mg en dos dies consecutius o 2 injeccions de 80mg en un dia o 1 injecció diària de 80mg en dos dies consecutius.

<sup>b</sup>Administrada com a 2 injeccions de 40mg en un dia o 1 injecció de 80mg en un dia.

### 3.1. Utilització en poblacions especials

**Taula 3. Poblacions especials<sup>10</sup>**

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No es requereix ajustament de dosi.
<b>Pediatria</b>	No hi ha dades en pacients adolescents amb HS. La posologia s'ha determinat a partir de models farmacocinètics i simulació basat en la farmacocinètica del conjunt d'indicacions en altres pacients pediàtrics (psoriasi pediàtrica, AIJ, malaltia de Crohn pediàtrica i artritis associada a entesitis). La pauta posològica recomanada per a HS en adolescents és de 80mg en la setmana 0, seguit de 40 mg en setmanes alternes començant la setmana 1 mitjançant injecció subcutània. En pacients adolescents amb resposta inadequada es pot considerar un increment de dosis de 40mg setmanals o 80mg cada dues setmanes.
<b>Insuficiència renal i hepàtica</b>	Sense dades. No hi ha recomanacions de dosis.
<b>Embaràs i lactància</b>	En dones embarassades l'administració d'adalimumab pot afectar la resposta immune del nounat, per tant només s'ha d'usar en cas de ser clarament necessari. No es recomana la vacunació amb vacunes vives (ex. BCG) en nens exposats adalimumab fins 5 mesos després de l'última exposició de la mare al fàrmac.  En estudis prospectius de vida real no s'ha observat un augment de la taxa de malformació al nounat amb l'exposició a adalimumab. Adalimumab es pot utilitzar durant la lactància.

AIJ: artritis idiopàtica juvenil. HS: hidroadenitis supurativa

### 3.2. Dades farmacocinètiques

**Taula 4. Dades farmacocinètiques<sup>10</sup>**

<b>Absorció</b>	Tmax: 5 dies després de l'administració subcutània de 40mg d'adalimumab. La mitjana de biodisponibilitat absoluta es del 64%.
<b>Distribució</b>	Vd: 4.7-6L.
<b>Metabolisme</b>	No es disposa de dades.
<b>Eliminació</b>	Semivida d'eliminació: 2 setmanes.

Tmax: temps per assolir la concentració plasmàtica màxima. Vd: volum de distribució.

Es recomana consultar la fitxa tècnica [d'adalimumab \(Humira®\)](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

## 4. Evidència disponible

L'evidència principal sobre l'eficàcia d'adalimumab en el tractament de l'HS es basa en els resultats de dos estudis pivot fase III de disseny similar (PIONEER I i PIONEER II) que van incloure 633 pacients amb hidroadenitis supurativa de moderada a greu i un estudi d'extensió obert (M12-555). Addicionalment es disposa d'un estudi fase II de suport (M10-467).

**Estudis pivot:**

- **Estudi PIONEER I / M11-313<sup>7,8</sup>** ([NCT01468207](#)).
- **Estudi PIONEER II / M11-810<sup>7,8</sup>** ([NCT01468233](#)).

Els dos estudis pivot son assaigs clínics fase III, multicèntrics, aleatoritzat 1:1, doble cec, controlats amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat d'adalimumab en adults amb diagnòstic d'hidroadenitis supurativa d'1 any d'evolució o més. Els estudis es van dividir en dos períodes: un primer període d'inducció amb aleatorització 1:1 a rebre adalimumab setmanalment o placebo durant 12 setmanes i un segon període de manteniment amb realeatorització en el que els pacients que havien rebut adalimumab van ser reassignats 1:1:1 a rebre placebo (retirada), adalimumab setmanal (manteniment dosi) o adalimumab cada dues setmanes (reducció de dosi). Els pacients que havien rebut placebo en la fase d'inducció van ser tots reassignats a rebre adalimumab setmanalment durant 24 setmanes (PIONEER I) o placebo (PIONEER II).

**Estudis de suport:**

**Estudi M10-467<sup>7</sup>** ([NCT00918255](#)): assaig clínic fase II, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat d'adalimumab en adults amb diagnòstic d'HS. L'estudi es va dividir en dos períodes de tractament: un període de 16 setmanes, doble cec, controlat amb placebo (període 1: setmanes 0 - 15) seguit d'un període obert de 36 setmanes (període 2: setmanes 16 - 52). En el període 1, Els participants s'aleatoritzen en una proporció de 1:1:1 per rebre 40 mg d'adalimumab setmanal, 40 mg d'adalimumab cada dues setmanes o placebo. Durant el període 2, els participants rebien adalimumab 40 mg. Les dades d'aquest estudi es tindran en comte per a l'avaluació de la seguretat (període 1) però no per l'avaluació de l'eficàcia.

**Estudi M12-555** ([NCT01635764](#))<sup>7</sup>: estudi d'extensió obert (OLE) que va incloure pacients que havien completat PIONEER I o II i que van tenir una resposta HiSCR al final del període 2 o que van tenir una resposta HiSCR al començament del període 2 i després van experimentar pèrdua de resposta o que no van tenir una resposta HiSCR al començament del període 2 i després van experimentar un empitjorament o absència de millora. La participació en l'estudi era d'almenys 60 setmanes.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'[EPAR](#) en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis<sup>6</sup>.



## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs

**Taula 5. Característiques principals dels assaigs clínics pivot d'adalimumab per al tractament de l'HS.**

Estudi	PIONEER I <sup>7,8</sup>	PIONEER II <sup>7,8</sup>
<b>Disseny</b>	<p>AC fase III multicèntric, aleatoritzat 1:1, doble cec, controlat amb placebo i de dos períodes (un primer període d'inducció de 12 setmanes i un segon període de manteniment de 24 setmanes) seguit d'un estudi d'extensió obert d'almenys 60 setmanes.</p> <p>Període 1: 0 a 12 setmanes. Període 2: 12 a 36 setmanes.</p> <p>Aleatorització 1:1 a la setmana 0.</p> <p>Responius HiSCR al entrar al Període 2 amb posterior pèrdua de resposta: opció d'entrar a l'OLE.</p> <p>No responius HiSCR al entrar al Període 2, amb posterior empitjorament o absència de milloria: opció d'entrar a l'OLE començant a la setmana 16.</p> <p>Al completar el Període 2: opció d'entrar a l'OLE.</p> <p><b>Estudi d'extensió obert (OLE)</b> Adalimumab 40 mg setmanals Almenys 60 setmanes</p>	
<b>N pacients</b>	307	326
<b>Críteris d'estratificació</b>	<p>Període 1: estratificació per estadi Hurley (II i III) basal.</p> <p>Període 2: estratificació per estadi Hurley (II i III) i estat de l'HiSCR en el moment d'entrar en el període 2.</p>	<p>Període 1: estratificació per estadi Hurley (II i III) i per estat respecte a l'ús concomitant d'antibiòtics orals basals.</p> <p>Període 2: estratificació per estadi Hurley (II i III) i estat de l'HiSCR en el moment d'entrar en el període 2.</p>
<b>Críteris d'inclusió*</b>	<p>Pacients adults amb diagnòstic d'HS durant un mínim d'1 any que s'hagi mantingut estable <math>\geq 60</math> dies.</p> <p>Presència de lesions en almenys dues àrees anatòmiques diferents (<math>\geq 1</math> en estadi Hurley II o III).</p> <p>Resposta inadequada a un tractament amb antibiòtics orals d'almenys 90 dies, o amb intolerància demostrada o que els tinguessin contraindicats.</p> <p>Recompte total d'abscessos i nòduls Inflamatoris (AN) <math>\geq 3</math> a l'inici de l'estudi.</p> <p>Acceptar aplicar diàriament (durant tot l'estudi) un antisèptic tòpic a les àrees del cos amb lesions per HS.</p>	

HiSCR: resposta clínica d'hidroadenitis supurativa. HS: hidroadenitis supurativa. TNF $\alpha$ : factor de necrosi tumoral alfa.

<b>Críteris d'exclusió</b>	Tractament previ amb adalimumab (o un altre anti-TNF $\alpha$ ). Tractament amb analgèsics orals concomitants per al dolor relacionat amb la HS en els 14 dies anteriors a la visita inicial.
	Tractament amb antibiòtics orals per a l'HS en els 28 dies anteriors a l'inici en el PIONER I (en l'estudi PIONEER II es va permetre el tractament amb doxiciclina o minociclina en dosis establertes els 28 dies anteriors).
<b>Grups d'intervenció</b>	<u>Període 1</u> : adalimumab cada setmana durant 12 setmanes: 160 mg a la setmana 0, 80 mg a la setmana 2 i 40 mg cada setmana des de la setmana 4 fins a la setmana 12. <u>Període 2</u> : adalimumab 40 mg cada setmana o cada dues setmanes des de la setmana 12 fins a la setmana 35.
<b>Grup control</b>	Placebo
<b>Variable principal</b>	Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 12.
<b>Població d'anàlisi d'eficàcia</b>	Població per intenció de tractar (ITT), definida com tots els participants que van ser aleatoritzats a l'inici (setmana 0).
<b>Càlcul de la mida mostral</b>	Per la variable principal d'eficàcia, el càlcul de potència es va basar en les taxes de resposta observades a l'estudi de fase 2 M10-467 on les taxes de resposta d'HiSCR a la setmana 12 van ser del 61% i del 16% en el grup adalimumab setmanal i el grup placebo, respectivament. Amb una mida mostral de 150 pacients per grup a cada estudi, es tenia més del 90% de poder per detectar la diferència de tractament amb un nivell alfa bilateral de 0,05.

\*L'elegibilitat per al període 2 depenia de la resposta clínica al final del període 1. Els pacients que tenien una resposta clínica (HiSCR) a la setmana 12 es van incloure al període 2 fins al final de la setmana 36, però es van excloure de l'estudi si hi havia pèrdua de resposta al tractament. Les persones que no tenien una resposta HiSCR a la setmana 12 es van incloure en el període 2 fins a la setmana 16 però van ser exclosos de l'estudi si la gravetat de l'HS empitjorava o no va millorar després de la setmana 16.

En cas d'aparició d'una lesió dolorosa aguda que requerís una intervenció immediata, només es permetien 2 tipus d'intervencions: injecció amb suspensió d'acetònida de triamcinolona intralesional i incisió amb drenatge. En el cas que es realitzés incisió amb drenatge, les noves teràpies sistèmiques i tòpiques després de la intervenció estaven prohibides. En el període 1, si un pacient requeria més de dues intervencions en les primeres 12 setmanes, aquest pacient havia de ser discontinuat de l'estudi. De manera semblant, durant el període 2, es van permetre un màxim de dues intervencions cada 4 setmanes.

En l'estudi PIONEER I, si a la setmana 4 o 8 un pacient experimentava un augment en el recompte d'abscessos i nòduls inflamatoris (AN) major o igual al 150% respecte l'inicial, es podia iniciar tractament de rescat amb minociclina o doxiciclina fins a 100 mg dues vegades al dia en règim de dosificació estable. En l'estudi PIONEER II, es va permetre l'ús concomitant d'antibiòtics orals (només doxiciclina o minociclina) sempre que el règim de dosificació hagués estat estable durant almenys 4 setmanes consecutives abans de l'entrada a l'estudi i es mantingués estable al llarg de la participació a l'estudi.

Durant els estudis es va prohibir l'ús de fototeràpia, teràpia biològica (amb impacte terapèutic potencial en la malaltia) i qualsevol teràpia farmacològica sistèmica per a la HS, inclosos els antibiòtics (excepte els permesos per a rescat a l'estudi PIONEER I i els permesos com a tractament concomitant en l'estudi PIONEER II), el metotrexat, la ciclosporina, els retinoides i èsters d'àcid fumàric, les vacunes vives, els corticoides orals o injectables (excepte l'acetònit de triamcinolona intralesional permès per rescat), els analgèsics opioides orals (p.ex. tramadol) i tractaments tòpics per a la HS.

**Variables utilitzades als assaigs**

Les variables utilitzades als estudis pivot es van avaluar a la setmana 12 (període 1). Els resultats del període 2 (fins a la setmana 36) es van utilitzar només per anàlisis exploratoris.

**Taula 6. Variables utilitzades als assaigs clínics pivot d'adalimumab en HS (PIONEER I i II)<sup>7</sup>.**

Variable	Descripció
<b>Variable Primaria</b>	
Percentatge de pacients responsius (HiSCR)	La resposta clínica d'hidroadenitis supurativa (HiSCR) es va definir com una reducció d'almenys el 50% en el recompte d'AN sense augment en el recompte d'abscessos i sense augment en el recompte de fístules de drenatge a la setmana 12 en relació amb el valor inicial <sup>a</sup>
<b>Variables secundaries ordenades jeràrquicament</b>	
Percentatge de pacients que aconseguen un recompte d'AN de 0, 1 o 2	Percentatge de pacients en estadi Hurley II inicial en el que el recompte d'abscessos i nòduls inflamatoris es va reduir a 0, 1 o 2 a la setmana 12 <sup>a</sup> .
Percentatge de pacients que aconseguen una reducció $\geq 30\%$ i una reducció $\geq 1$ en l'avaluació global de dolor cutani (NRS30)	Percentatge de pacients que van aconseguir almenys una reducció del 30 % i una reducció d'almenys 1 unitat des de l'inici a l'avaluació global del dolor cutani del pacient (NRS30), en el pitjor dels casos, a la setmana 12 entre els pacients amb un NRS inicial $\geq 3$ . Es van analitzar les mitjanes setmanals de les avaluacions diàries <sup>a</sup> L'escala de qualificació numèrica d'avaluació global del dolor a la pell del pacient permet avaluar el pitjor dolor de pell i el dolor de pell mitjà a causa de la HS. Les qualificacions per als 2 ítems varien de 0 (sense dolor a la pell) a 10 (dolor a la pell tan fort com puguis imaginar).
Canvi en la puntuació de Sartorius modificada des de l'inici.	L'escala de Sartorius es fa servir per quantificar la gravetat de la HS. S'atorguen punts per 12 àrees del cos. La puntuació total de Sartorius és la suma de les 12 puntuacions regionals. Es va calcular el canvi en la puntuació de Sartorius modificada des de l'inici fins a la setmana 12. Una puntuació de 4 indica menys gravetat de la malaltia, i puntuacions més altes signifiquen major gravetat (no hi ha límit superior).
<b>Variables secundaries no ajustades (qualitat de vida)</b>	
Índex de qualitat de vida en dermatologia (DLQI)	El DLQI mesura l'efecte de la malaltia de la pell en la qualitat de vida del pacient. Una puntuació de 0 o 1 indica que no hi ha efecte, 2 a 5 un efecte petit, 6 a 10 un efecte moderat, 11 a 20 un efecte molt gran i 21 a 30 un efecte extremadament gran. Les puntuacions més baixes indiquen una millora de la qualitat de vida relacionada amb la salut.
Qüestionari de salut SF-36 (només PIONEER I)	El qüestionari SF-36 conté 36 preguntes que aborden diferents aspectes relacionats amb la vida quotidiana. Les preguntes s'agrupen en 8 apartats que es valoren independentment i donen lloc a 8 dimensions. Les puntuacions més altes indiquen un millor estat de salut.
Qüestionari de salut EQ-5D (només PIONEER II)	L'EQ-5D consisteix en un qüestionari de qualitat de vida relacionats amb la salut (mobilitat, autocura, activitats habituals, dolor o malestar i ansietat o depressió) que va des de cap problema, problemes moderats i problemes extrems per a cada estat. L'escala visual analògica és de 0 (el pitjor estat de salut possible) a 100 (el millor estat de salut possible).

AN: abscessos i nòduls inflamatoris. DLQI: índex de qualitat de vida en dermatologia. EQ-5D: European Quality of Life-5. HiSCR: Resposta clínica d'hidroadenitis supurativa. NRS: avaluació global del dolor a la pell. SF-36: Form-36 Health Status Survey

<sup>a</sup>Imputació de no responsius (NRI): els participants sense dades es van considerar no responsius.

## Característiques dels pacients inclosos

Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics d'adalimumab per al tractament de l'hidroadenitis supurativa (PIONEER I i PIONEER II).

	PIONEER I <sup>7</sup> (N=307)		PIONEER II <sup>7</sup> (N=326)	
	Placebo (n=154)	Adalimumab (n=153)	Placebo (n=163)	Adalimumab (n=163)
<b>Sexe femení, n (%)</b>	105 (68,2)	91 (59,5)	113 (69,3)	108 (66,3)
<b>Raça, n (%)</b>				
Blanca	118 (76,6)	116 (75,8)	130 (79,8)	143 (87,7)
Negre	29 (18,8)	33 (21,6)	20 (12,3)	9 (5,5)
Altres	7 (4,5)	4 (2,6)	13 (8,0)	11 (6,7)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	37,8 (11,3)	36,2 (10,8)	36,1 (12,2)	34,9 (10,0)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Número de pacients	154	152	161	163
Mitjana (DE)	34,5 (7,9)	33,0 (7,6)	32,9 (7,9)	31,3 (7,4)
<b>Estadi de Hurley<sup>1</sup>, n (%)</b>				
II	81 (52,6)	80 (52,3)	89 (54,6)	86 (52,8)
III	73 (47,4)	73 (47,7)	74 (45,4)	77 (47,2)
<b>Tractament sistèmic previ, n (%)</b>	63 (40,1)	71 (46,4)	76 (46,6)	82 (50,3)
<b>Durada de la malaltia (anys), mediana (rang)</b>	9,4 (1,0 - 43,0)	8,8 (1,1 - 40,4)	9,9 (1,2 - 68,5)	9,0 (1,0 - 43,5)
<b>Cirurgia prèvia per l'HS, n (%)</b>	13 (8,4)	21 (13,7)	18 (11,0)	27 (16,6)
<b>Número de lesions, mitjana (DE)</b>				
Total absessos i nòduls inflamatoris	14,4 (14,8)	14,3 (11,9)	11,9 (11,0)	10,7 (8,1)
Absessos	2,7 (3,7)	2,8 (3,5)	2,4 (3,3)	2,0 (2,6)
Nòduls inflamatoris	11,6 (13,9)	11,5 (10,9)	9,4 (9,6)	8,6 (6,9)
Fístules de drenatge	3,8 (4,4)	4,6 (5,2)	3,7 (5,2)	3,0 (4,1)
<b>Puntuació de Sartorius modificada<sup>2</sup>, mitjana (DE)</b>	147,3 (97,2)	151,0 (131,2)	122,6 (88,0)	107,5 (80,0)
<b>Evaluació global del pacient del dolor a la pell<sup>3</sup></b>				
Número de pacients	109	122	111	105
Mitjana (DE)	6,0 (2,0)	6,0 (1,8)	6,2 (1,9)	5,7 (1,9)
<b>DLQI<sup>4</sup></b>				
Número de pacients	153	151	162	162
Mitjana (DE)	16,0 (7,1)	16,3 (6,6)	14,9 (7,3)	14,1 (7,7)

DE: desviació estàndar. DLQI: índex de qualitat de vida en dermatologia. IMC: índex de massa corporal N: nombre. PCR: proteïna C reactiva.

<sup>1</sup>Es va documentar com l'estadi més alt a totes les regions anatòmiques afectades.

<sup>2</sup>Una puntuació de 4 indica malaltia menys greu i les puntuacions més altes indiquen malaltia cada cop més greu. No hi ha límit superior.

<sup>3</sup>Els pacients van qualificar el dolor a la pell en una escala de qualificació numèrica del 0 (sense mal de pell) al 10 (el pitjor dolor imaginable).

## Resultats

Els resultats dels assaigs clínics PIONEER I i PIONEER II es mostren a les taules 8 i 9. Els resultats del període 2 (fins a la setmana 36) es van utilitzar només per anàlisis exploratoris.

**Taula 8. Resultats del Període 1 dels assaigs clínics PIONEER I i PIONEER II en el tractament de l'HS (setmana 12).**

	PIONEER I <sup>7</sup>		PIONEER II <sup>7</sup>	
	Placebo (n=154)	Adalimumab (n=153)	Placebo (n=163)	Adalimumab (n=163)
<b>Variable principal</b>				
<b>Percentatge de pacients responsius (HiSCR)<sup>a</sup>: n (%)</b>	40 (26,0)	64 (41,8)	45 (27,6)	96 (58,9)
Diferència (IC 95%)	15,9% (5,3; 26,5)		31,5% (20,7; 42,2)	
Valor p	p = 0,003		p < 0,001	
<b>Variabls secundàries ordenades jeràrquicament</b>				
<b>Percentatge de pacients que aconseguixen un recompte d'AN de 0, 1 o 2<sup>a,b</sup>: n (%)</b>	24/84 (28,6)	24/83 (28,9)	28/87 (32,2)	44/85 (51,8)
Diferència (IC 95%)	0,3 (-13,4; 14,1)		19,5 (4,7; 34,2)	
Valor p	p = 0,961*		p = 0,010	
<b>Percentatge de pacients que aconseguixen una reducció ≥30% i una reducció ≥1 en el dolor cutani<sup>a,c</sup>: n (%)</b>	27/109 (24,8)	34/122 (27,9)	23/111 (20,7)	48/105 (45,7)
Diferència (IC 95%)	2,8 (-8,6; 14,2)		25,1 (12,7; 37,6)	
Valor p	p = 0,628*		p < 0,001	
<b>Canvi en la puntuació de Sartorius modificada des de l'inici: mitjana a la setmana 12 (canvi en la mitjana des de l'inici)<sup>d</sup></b>	130,5 (-15,7)	125,8 (-24,4)	115,2 (-9,5)	81,4 (-28,9)
Diferència (IC 95%)	-8,7 (-19,7; 2,4)		-19,4 (-28,6; -10,1)	
Valor p	p = 0,124*		p < 0,001	
<b>Variabls secundàries no ajustades (qualitat de vida)</b>				
<b>Canvi mitjà en DLQI des de l'inici</b>	N = 151 -2,9	N = 150 -5,4	N = 159 -2,3	N = 162 -5,1
Diferència (IC 95%)	-2,5 (-3,8; -1,1)		-2,8 (-4,1; -1,5)	
Valor p	p < 0,001		p < 0,001	
<b>Canvi mitjà en SF-36 des de l'inici (component físic)</b>	N = 142 1,5	N = 142 4,2	NA	NA
Diferència (IC 95%)	2,7 (0,8; 4,5)		NA	
Valor p	p < 0,01			
<b>Canvi mitjà en l'índex EQ-5D des de l'inici</b>	NA	NA	N = 139 0,5	N = 145 9,2
Diferència (IC 95%)	NA		8,7 (4,1; 13,3)	
Valor p			p < 0,001	

AN: abscessos i nòduls inflamatoris. DLQI: índex de qualitat de vida en dermatologia. EQ-5D: European Quality of Life-5. HiSCR: Resposta clínica d'hidroadenitis supurativa. IC: Interval de confiança. NA: no avaluat. NRS: avaluació global del dolor a la pell. SF-36: Form-36 Health Status Survey.

<sup>a</sup>Imputació de no responsius: els participants sense dades es van considerar no responsius.

<sup>b</sup>Entre els pacients que es trobaven en estadi Hurley II inicial.

<sup>c</sup>Entre els participants amb un NRS inicial ≥3

<sup>d</sup>Un valor negatiu en el canvi indica milloria. Puntuacions més altes indiquen malaltia més greu.

\*Les comparacions estadístiques per als punts finals d'eficàcia primaris i secundaris es van dur a terme en un ordre jeràrquic (variables primàries i després secundàries classificades), és a dir, resultats significatius (p<0,05).

Les comparacions estadístiques de la variable principal i de les variables secundàries es van realitzar seguint un ordre jeràrquic. Eren necessaris resultats significatius (p<0,05) en la variable principal per concloure significació estadística en la comparació de les següents variables ordenades per rang. Els resultats de la variable principal (percentatge de pacients responsius HiSCR) van mostrar milloria estadísticament significativa amb adalimumab respecte placebo en ambdós assaigs clínics. Tots els anàlisis de sensibilitat de la variable principal a la setmana 12 van donar resultats similars (P<0,05). En l'anàlisi de les variables secundàries ajustades, el tractament amb adalimumab va resultar en un major benefici que el placebo en l'estudi PIONEER II. Tanmateix, en l'estudi PIONEER I no es van trobar diferències estadístiques en el

percentatge de pacients que aconseguixen un recompte d'AN de 0,1 o 2, i per tant, les següents variables no es van poder provar formalment i els resultats no són confirmatoris.

**Taula 9. Resultats del Període 2 dels assaigs clínics PIONEER I i PIONEER II en el tractament de l'HS<sup>7</sup>.**

Seqüència de tractament en l'estudi (període 1/període 2)	Dades agregades PIONEER I i PIONEER II, període 2			Diferència de tractament (IC 95%) <sup>a</sup>		
	ADA setm./PBO	ADA setm./ADA c2 setm.	ADA setm./ADA setm.	ADA setm./ADA c2 setm. vs. ADA setm./PBO	ADA setm./ADA setm. vs. ADA setm./PBO	ADA setm./ADA setm. vs. ADA setm./ADA c2 setm.
<b>Pacients responsius a adalimumab en el moment d'entrar al període 2 (a les 12 setmanes)</b>						
N	53	52	52	-	-	-
Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a l'entrar al període 2 (setmana 12), n(%)	52 (98,1)	52 (100)	52 (100)	-	-	-
Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 24, n (%)	21 (39,6)	29 (55,8)	32 (61,5)	16,2 (-3,0; 35,5)	21,6* (2,7; 40,6)	5,7 (-13,6; 24,9)
Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 36, n (%)	17 (32,1)	24 (46,2)	25 (48,1)	14,2 (-4,5; 33,0)	15,7 (-2,9; 34,3)	1,4 (-17,7; 20,5)
<b>Pacients no responsius a adalimumab en el moment d'entrar al període 2 (a les 12 setmanes)</b>						
N	47	49	47	-	-	-
Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 24, n (%)	9 (19,1)	8 (16,3)	12 (25,5)	2,8 (-18,2; 12,6)	6,4 (-10,7; 23,5)	9,4 (-6,9; 25,6)
Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 36, n (%)	11 (23,4)	7 (14,3)	18 (38,3)	-9,1 (-24,8; 6,6)	14,9 (-4,0; 33,8)	24,3* (6,7; 41,8)

ADA: adalimumab. HiSCR: Resposta clínica d'hidroadenitis supurativa. IC: Interval de confiança. N: nombre; PBO: placebo. Setm.: setmanal.

<sup>a</sup>Calculat mitjançant la prova de Mantel-Haenszel ampliada ajustada per a l'estadi Hurley inicial

B. Valor de p calculat a partir de la prova de Cochran-Mantel-Haenszel ampliada ajustada per l'estadi de Hurley inicial.

\*p<0.05.

Nota: Un subjecte va ser aleatoritzat com a responsiu (HiSCR) tot i que no va assolir resposta HiSCR a la setmana 12. Dos subjectes van ser aleatoritzats com a no responsius (HiSCR) tot i que van aconseguir resposta HiSCR a la setmana 12.

Entre els pacients amb una resposta clínica a la setmana 12, les taxes de resposta en tots els grups de tractament es van reduir progressivament amb el temps fins al tall d'avaluació de la setmana 36. Durant el període 2, no hi va haver diferències significatives en les taxes de resposta clínica en cap dels assaigs clínics entre els pacients assignats aleatòriament a adalimumab (dosi setmanal o cada dues setmanes) i els assignats a placebo en l'avaluació de la setmana 36, independentment de si els pacients van tenir una resposta clínica o no a la setmana 12. Per als pacients que van rebre placebo en el període 1 (26% responsius), el 41,4% dels pacients reassignats a adalimumab setmanalment en el període 2 (PIONEER I) i el 15,9% dels reassignats a placebo en el període 2 (PIONEER II) van tenir una resposta clínica a la setmana 36.



## Anàlisi de subgrups

En les taules 10 i 11 es mostren els resultats de la variable principal en diferents subgrups<sup>7</sup>.

**Taula 10. Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 12 en l'estudi PIONEER I.**

	Resposta HiSCR <sup>a</sup>				
	Placebo n/N (%)	Adalimumab n/N (%)	Diferència %	IC 95%	Valor p <sup>d</sup>
<b>Tots els pacients</b>	40/154 (26,0)	64/153 (41,8)	15,9	(5,3; 25,6) <sup>b</sup>	0,003
<b>Estadi Hurley II</b>	25/84 (29,8)	37/83 (44,6)	14,8	(0,3; 29,3) <sup>c</sup>	0,048
<b>Estadi Hurley III</b>	15/70 (21,4)	27/70 (38,6)	17,1	(2,2; 32,1) <sup>c</sup>	0,027

HiSCR = resposta clínica d'hidroadenitis supurativa; IC: Interval de confiança

<sup>a</sup>Imputació de no responsius: els participants sense dades es van considerar no responsius.

<sup>b</sup>Calculat mitjançant la prova de Mantel-Haenszel ampliada.

<sup>c</sup>Calculat basat en l'aproximació normal a la distribució binomial.

<sup>d</sup>Valor p calculat a partir de la prova de Cochran–Mantel–Haenszel ajustada per estrats per a tots els pacients i mitjançant la prova chi-quadrat (o la prova exacta de Fisher) en la comparació per subgrups d'estadi Hurley.

**Taula 11. Percentatge de pacients responsius (HiSCR) a la setmana 12 en l'estudi PIONEER II.**

	Resposta HiSCR <sup>a</sup>				
	Placebo n/N (%)	Adalimumab n/N (%)	Diferència %	IC 95%	Valor p <sup>d</sup>
<b>Tots els pacients</b>	45/163 (27,6)	96/163 (58,9)	31,5	(20,7; 42,2) <sup>b</sup>	<0,001*
Ús d'antibiòtics	7/32 (21,9)	20/31 (64,5)	42,6	(17,8; 67,5)	<0,001*
No ús d'antibiòtics	38/131 (29,0)	76/132 (57,6)	28,6	(16,9; 40,6)	<0,001*
<b>Estadi Hurley II</b>	32/87 (36,8)	53/85 (62,4)	25,5	(10,5; 40,5) <sup>c</sup>	<0,001*
Ús d'antibiòtics	3/12 (25,0)	7/11 (63,6)	38,6	(1,1; 76,2)	0,004*
No ús d'antibiòtics	29/75 (38,7)	46/74 (62,2)	23,5	(7,9; 39,1)	<0,001*
<b>Estadi Hurley III</b>	13/76 (17,1)	73/78 (55,1)	38,1	(22,8; 53,3) <sup>c</sup>	<0,001*
Ús d'antibiòtics	4/20 (20,0)	13/20 (65,0)	45,0	(17,7; 72,3)	0,004*
No ús d'antibiòtics	9/56 (16,1)	30/58 (51,7)	35,7	(19,6; 51,7)	<0,001*

HiSCR = resposta clínica d'hidroadenitis supurativa; IC: Interval de confiança

<sup>a</sup>Imputació de no responsius: els participants sense dades es van considerar no responsius.

<sup>b</sup>Calculat mitjançant la prova de Mantel-Haenszel ampliada ajustada per estadi de Hurley inicial i l'ús d'antibiòtics.

<sup>c</sup>Calculat mitjançant la prova de Mantel-Haenszel ampliada ajustada per a l'ús d'antibiòtics a l'inici.

<sup>d</sup>Valor p calculat a partir de la prova de Cochran–Mantel–Haenszel ajustada per a l'estadi de Hurley inicial i l'ús d'antibiòtics a l'inici per a tots els pacients i ajustada per l'ús d'antibiòtics per cada estrat de l'estadi de Hurley inicial.

Les respostes a adalimumab van ser semblants independentment de l'estadi Hurley inicial (PIONEER I i II) i independentment de si es va continuar amb el tractament antibiòtic basal (PIONEER II). Les diferències entre grups en la proporció de pacients que van aconseguir HiSCR van ser més grans amb adalimumab en comparació amb placebo i totes les diferències van ser estadísticament significatives. Els resultats de les diferents anàlisis de sensibilitat van ser consistents amb els resultats de l'anàlisi primari. La diferència de tractament també va ser semblant entre les poblacions ITT i PP.

## 5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisi.

Es disposa d'una revisió sistemàtica i metanàlisi de l'any 2021<sup>13</sup> que va incloure cinc assaigs controlats aleatoris amb 1014 pacients. La diferència de mitjanes estandarditzada i el risc relatiu es van calcular mitjançant un model d'efectes aleatoris amb anàlisi seqüencial d'assajos. Es va realitzar un anàlisi de subgrups d'adalimumab administrat per via subcutània setmanalment i cada dues setmanes. Adalimumab administrat setmanalment es va associar amb una millor taxa de resposta clínica (RR 1,76, IC del 95%: 1,35-2,29), una millora significativa en la puntuació de Sartorius modificada (-0,45; IC del 95%: -0,76 a -0,13) i en l'índex de qualitat de vida en dermatologia (-0,47; IC del 95%: -0,61 a -0,32). Tanmateix, adalimumab administrat cada dues setmanes va mostrar una millora només en la puntuació de Sartorius modificada. Els RR agrupats d'esdeveniments adversos a tots dos grups no van mostrar significació

estadística en comparació amb el placebo. Es va concloure que l'administració setmanal d'adalimumab no només va produir millors respostes clíniques que el placebo, sinó que també va millorar significativament la gravetat de la malaltia i la qualitat de vida dels pacients amb HS de moderada a greu.

## 6. Avaluació de la seguretat

Adalimumab presenta un perfil de seguretat conegut atès que es troba comercialitzat a Europa des de 2003 per altres indicacions. La seguretat d'adalimumab s'ha estudiat en 9.506 pacients a assaigs pivots controlats i oberts en múltiples indicacions (artritis reumatoide recent o de llarga durada, artritis idiopàtica juvenil, espondilartrosi axial, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidroadenitis supurativa i uveïtis).

La seguretat d'adalimumab en pacients amb HS ha estat avaluada en els estudis M10-467, PIONEER I i PIONEER II. En el programa clínic d'HS, fins al 29 d'abril del 2014, 727 pacients amb HS havien estat exposats almenys a 1 dosi d'adalimumab, d'aquests 576 pacients van estar exposats durant més de sis mesos i 336 durant més d'un any.

Les reaccions adverses descrites a fitxa tècnica<sup>7</sup> molt freqüents i freqüents són: Infeccions; càncer de pell (exclòs el melanoma); leucopènia, anèmia, leucocitosi, trombocitopènia; hipersensibilitat, al·lèrgia; increment lípids, hipopotasèmia, hipocalcèmia, hiperglucèmia, hipofosfatèmia, deshidratació; ansietat, insomni, canvis d'humor; mal de cap, parestèsies, migranya; alteració visual, conjuntivitis, blefaritis; vertigen; taquicàrdia, hipertensió, rubor, hematomes; asma, dispnea, tos; dolor abdominal, nàusees, vòmits; hemorràgia gastrointestinal, dispèpsia; augment enzims hepàtics; rash, dermatitis, alopecia, pruija; dolor musculoesquelètic; insuficiència renal, hematúria; alteracions de la coagulació i cicatrització.

### 6.1. Esdeveniments adversos

Les dades de seguretat del període inicial de l'estudi M10-467 (primeres 16 setmanes) i el període 1 dels estudis pivot PIONEER I i II (primeres 12 setmanes) es mostren a la Taula 12<sup>7,10</sup>.

**Taula 12. Resum d'esdeveniments adversos als estudis M10-467, PIONEER I i PIONEER II (conjunt d'anàlisi controlat amb placebo).**

	Placebo N = 366 n (%)	Adalimumab		
		Setmanal N = 367 n (%)	Cada 2 setmanes N = 52 n (%)	Total N= 419 n (%)
<b>Pacients amb ≥ 1 EA</b>	233 (63,7)	211 (57,5)	33 (63,5)	244 (58,2)
<b>Pacients amb ≥ 1 EA relacionat amb el tractament</b>	99 (27,0)	106 (20,9)	16 (30,8)	122 (29,1)
<b>Pacients amb ≥ 1 EAG</b>	13 (3,6)	10 (2,7)	3 (5,8)	13 (3,1)
<b>Pacients amb ≥ 1 EAG relacionat amb el tractament</b>	2 (0,5)	3 (0,8)	1 (1,9)	4 (1,0)
<b>Pacients amb ≥ 1 EA grau 3-5</b>	24 (6,6)	20 (5,4)	4 (7,7)	24 (5,7)
<b>Pacients amb ≥ 1 EA que va portar a la interrupció del tractament</b>	10 (2,7)	7 (1,9)	2 (3,8)	9 (2,1)
<b>Pacients amb ≥ 1 infecció</b>	114 (31,1)	96 (26,2)	22 (42,3)	118 (28,2)
<b>Pacients amb ≥ 1 infecció greu</b>	2 (0,5)	3 (0,8)	1 (1,9)	4 (1,0)
<b>Pacients amb ≥ 1 tumor maligne (excepte limfoma, HSTCL, leucèmia, NMSC i melanoma)</b>	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,2)

EA: Esdeveniment advers. EAG: Esdeveniment advers greu. HSTCL: Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T. N: Nombre de pacients. NMSC: Càncer de pell no melanoma.

Les dades de seguretat del tractament de manteniment controlat amb placebo del període 2 dels estudis PIONEER I i II (setmanes 12 a 36) es mostren a la Taula 13<sup>7,10</sup>.



**Taula 13. Resum d'esdeveniments adversos als estudis PIONEER I i PIONEER II (conjunt d'anàlisi de manteniment).**

	ADA setm./placebo <sup>a</sup>	ADA setm./ADA c2 setm. <sup>b</sup>	ADA setm./setm. <sup>c</sup>
	(N = 100) n (%)	(N = 101) n (%)	(N = 99) n (%)
<b>Pacients amb ≥ 1 TEAE</b>	65 (65,0)	58 (57,4)	59 (59,6)
<b>Pacients amb ≥ 1 TEAE relacionat amb el tractament</b>	23 (23,0)	21 (20,8)	25 (25,3)
<b>Pacients amb ≥ 1 TESAE</b>	2 (2,0)	5 (5,0)	3 (3,0)
<b>Pacients amb ≥ 1 TESAE relacionat amb el tractament</b>	0	2 (2,0)	2 (2,0)
<b>Pacients amb ≥ 1 TEAE grau 3-5</b>	3 (3,0)	7 (6,9)	4 (4,0)
<b>Pacients amb ≥ 1 TEAE que va portar a la interrupció del tractament</b>	2 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)
<b>Pacients amb ≥ 1 infecció</b>	29 (29,0)	31 (30,7)	32 (32,3)
<b>Pacients amb ≥ 1 NMSC</b>	0	1 (1,0)	0
<b>Pacients amb ≥ 1 TEAE mortal</b>	0	1 (1,0)	0
<b>Morts</b>	0	1 (1,0)	0

A: adalimumab; E = Esdeveniments; HSTCL = limfoma de cèl·lules T hepatoesplènica; NMSC = càncer de pell no melanoma; PYs = pacient-anys; TB = tuberculosi; TEAE = esdeveniment advers emergent del tractament; TESAE = esdeveniment advers greu emergent del tractament.

<sup>a</sup> Retirada del tractament (adalimumab setmanal al període 1 i placebo al període 2).

<sup>b</sup> Reducció de dosis d'adalimumab (adalimumab setmanal en el període 1 i adalimumab cada dues setmanes en el període 2).

<sup>c</sup> Pacients tractats amb adalimumab setmanal continu adalimumab setmanal en el període 1 i en el període 2).

<sup>d</sup> S'exclou candidíasis oral i tuberculosi.

Nota: no es van notificar casos d'infecció greu, infecció oportunista, tuberculosi (activa o latent), limfoma i trastorn desmielinitzant.

Els esdeveniments adversos notificats amb més freqüència (≥ 5% dels pacients) al conjunt d'anàlisi controlat amb placebo i al conjunt d'anàlisi de manteniment es mostren a la taula 14<sup>7,10</sup>.

**Taula 14. Resum dels esdeveniments adversos més freqüents als estudis M10-467, PIONEER I i PIONEER II.**

	Conjunt d'anàlisi controlat amb placebo (estudis M10-467, PIONEER I i PIONEER II)			Conjunt d'anàlisi de manteniment (estudis PIONEER I i PIONEER II)		
	PBO (N = 366) n (%)	ADA setmanal (N = 367) n (%)	ADA cada 2 setmanes (N = 52) n (%)	Adalimumab setmanal/PBO <sup>a</sup> (N = 100) n (%)	Adalimumab setmanal/cada 2 setmanes <sup>b</sup> (N = 101) n (%)	Adalimumab setmanal/setmanal <sup>c</sup> (N = 99) n (%)
<b>Cefalea</b>	38 (10,4)	43 (11,7)	7 (13,5)	8 (8,0)	6 (6,0)	7 (7,0)
<b>Hidroadenitis</b>	47 (12,8)	25 (6,8)	7 (13,5)	20 (20,0)	18 (18,0)	5 (5,0)
<b>Nasofaringitis</b>	32 (8,7)	24 (6,5)	7 (13,5)	10 (10,0)	4 (4,0)	6 (6,0)
<b>Infecció tracte respiratori superior</b>	15 (4,1)	17 (4,6)	4 (7,7)	7 (7,0)	7 (6,9)	5 (5,1)

ADA: adalimumab; PBO: placebo.

<sup>a</sup> Pacients tractats amb adalimumab setmanal continu adalimumab setmanal en el període 1 i en el període 2).

<sup>b</sup> Reducció de dosis d'adalimumab (adalimumab setmanal en el període 1 i adalimumab cada dues setmanes en el període 2).

<sup>c</sup> Retirada del tractament (adalimumab setmanal al període 1 i placebo al període 2).

## Esdeveniments adversos d'interès

### - Infeccions:

En el conjunt d'anàlisi controlat amb placebo, el 28% dels pacients que van rebre adalimumab i el 31% dels pacients que van rebre placebo van presentar alguna infecció. Les infeccions més freqüents van ser nasofaringitis, infecció del tracte respiratori superior, infecció del tracte urinari i bronquitis. El 40% d'aquestes infeccions es van considerar com a mínim possiblement relacionades amb el tractament tant en el grup d'adalimumab com en el grup de placebo. En el conjunt d'anàlisi de manteniment, el 32% dels pacients del grup adalimumab setmanal continu, el 31% dels pacients del grup adalimumab amb reducció de dosis i el 29% dels pacients que van aturar el tractament amb adalimumab van informar alguna infecció. D'aquests pacients, un 37,5% al grup d'adalimumab continu, un 22,6% al grup de reducció de dosis i un 37,9% al grup de retirada de tractament van presentar infeccions que es van considerar com a mínim possiblement relacionades amb el tractament.

### - Infeccions greus:

En el conjunt d'anàlisi controlades amb placebo, l'1 % dels pacients del grup d'adalimumab i el 0,5% dels pacients del grup placebo van presentar infeccions greus. D'aquestes, dues en el grup d'adalimumab (quist pilonidal i pielonefritis) i dues en el grup de placebo (gastroenteritis i infecció viral) es van considerar almenys possiblement relacionades amb el tractament. En el conjunt d'anàlisi de manteniment, un pacient al grup d'adalimumab va presentar una infecció greu (pneumònia) que es va considerar com a probablement relacionada amb el tractament i que va conduir a la interrupció del tractament.

### - Infeccions oportunistes:

Es van detectar alguns casos d'infeccions oportunistes en pacients tractats amb adalimumab: un cas de coccidioïdomicosi cutània, tres casos de candidiasi oral i tres casos de tuberculosi latent (tots lleus i no greus). Només un cas de tuberculosi es va considerar probablement relacionada amb el fàrmac i es va suspendre el tractament.

### - Neoplàsies malignes:

Entre els pacients que van rebre adalimumab, cinc pacients (0,7 %) van presentar neoplàsies malignes (seminoma, càncer de mama en estadi III, malaltia de Hodgkin, carcinoma de cèl·lules escamoses i lesions benignes de les cordes vocals). Els pacients havien rebut entre 81 i 421 dies de tractament amb adalimumab. Es va considerar que el seminoma estava almenys possiblement relacionat amb el fàrmac d'estudi i es va suspendre el tractament. Els altres 4 esdeveniments van ser considerats com probablement no relacionats o no relacionats amb el fàrmac d'estudi. En el grup placebo, només es va diagnosticar una neoplàsia maligna consistent en un càncer de mama.

Altres esdeveniments adversos d'especial interès van ser: reaccions al·lèrgiques, reaccions *lupus-like* o lupus eritematós sistèmic, hepatitis autoimmune, infart de miocardi, accident cerebrovascular, insuficiència cardíaca congestiva, embolisme pulmonar i malaltia intersticial pulmonar, pancreatitis, eritema multiforme, empitjorament o inici de psoriasis, malalties hematològiques, insuficiència hepàtica i altres esdeveniments hepàtics i reaccions en el lloc d'injecció.

## Esdeveniments adversos que van portar a l'interrupció del tractament

Les discontinuacions per esdeveniments adversos van ser similars per als pacients que van rebre placebo (2,7%) i els que van rebre adalimumab (2,1%) en el conjunt d'anàlisi controlat amb placebo.

## Esdeveniments adversos greus (EAG)

En l'anàlisi de conjunt de tots els pacients tractats amb adalimumab, els efectes adversos greus descrits en  $\geq 2$  pacients van ser: anèmia, cel·lulitis, embaràs ectòpic, hidroadenitis, dolor toràcic no cardíac, palpitations, quist pilonidal, pneumònia, infecció de la ferida postoperatòria, sèpsia i xoc sèptic.

## Morts

Entre els pacients que van rebre adalimumab, es va produir una mort en el període 2 de l'estudi PIONEER II i una mort en l'estudi d'extensió oberta. No es va produir cap mort en el període 1 de cap dels estudis.

Un home de 35 anys que va rebre adalimumab setmanal en el període 1 i posteriorment cada dues setmanes en el període 2 (estudi PIONEER II) va morir per una parada cardiorespiratòria el dia 234 (42 dies després de la última dosi del fàrmac de l'estudi al període 2). Es va considerar que l'esdeveniment no estava relacionat amb el fàrmac sinó que era el resultat d'una malaltia coronària de base.

Una dona de 62 anys que va rebre placebo durant tot l'estudi PIONEER II i després va rebre adalimumab setmanal a l'estudi d'extensió obert que va experimentar un EA fatal de pancreatitis autoimmune el dia 214 seguida d'una aturada cardiorespiratòria el dia 241 (30 dies després de la última dosi d'adalimumab). Es va considerar que l'esdeveniment no estava relacionat amb el fàrmac.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

**Taula 15. Resum les contraindicacions, precaucions i interaccions de tractament amb adalimumab<sup>7,10</sup>.**

<b>Contraindicacions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilitat al principi actiu.</li> <li>- Tuberculosi activa o altres infeccions greus (sèpsia o infeccions oportunistes).</li> <li>- Insuficiència cardíaca moderada o greu (escala NYHA classe III/IV).</li> </ul>
<b>Precaucions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infeccions.</li> <li>- Reactivació d'Hepatitis B</li> <li>- Efectes neurològics: malalties desmielinitzants.</li> <li>- Reaccions al·lèrgiques.</li> <li>- Immunosupressió.</li> <li>- Neoplàsies malignes i trastorns limfoproliferatius.</li> <li>- Reaccions hematològiques.</li> <li>- Vacunes.</li> <li>- Insuficiència cardíaca congestiva.</li> <li>- Processos autoimmunes</li> <li>- Administració concomitants amb FAMMS biològics o altres anti-TNF.</li> <li>- Intervencions quirúrgiques.</li> <li>- Obstrucció de l'intestí prim.</li> <li>- Pacients d'edat avançada.</li> </ul>
<b>Interaccions</b>	<p>No es recomana l'administració conjunta amb:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anakinra.</li> <li>- Abatacept.</li> <li>- Vacunes vives.</li> </ul>

FAMMS: fàrmacs modificadors de la malaltia; NYHA: New York Heart Association; TNF: Factor de necrosis tumoral.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 16. Riscos importants i informació pendent d'adalimumab (Humira®)<sup>7</sup>.

<b>Riscos identificats</b>	Infeccions greus. Tuberculosi. Neoplàsies malignes. Trastorns desmielinitzants. Malaltia per BCG després de la vacunació amb BCG viu en nadons amb exposició a l'úter.
<b>Riscos potencials</b>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva. Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible. Adenocarcinoma de còlon en pacients amb colitis ulcerosa.
<b>Informació pendent</b>	Pacients immunodeprimits. Informació de seguretat a llarg termini en nens de 6 anys i menors de 18 anys amb malaltia de Crohn i colitis ulcerosa. Tractament episòdic de la psoriasis, la colitis ulcerosa i l'artritis idiopàtica juvenil. Informació de seguretat a llarg termini en nens amb uveïtis.

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència clínica d'adalimumab per al tractament de la HS de moderada a greu prové de dos assaigs clínics pivot (PIONEER I i PIONEER II) de disseny similar: assaigs clínics fase III, multicèntrics, aleatoritzat 1:1, doble cec, controlats amb placebo. Ambdós estudis van incloure dos períodes de tractament: un primer període d'inducció amb aleatorització 1:1 a rebre adalimumab setmanalment o placebo durant 12 setmanes i un segon període de manteniment amb realeatorització en el que els pacients que havien rebut adalimumab van ser reassignats (si havien estat responsius) 1:1:1 a rebre placebo, adalimumab setmanal o adalimumab cada dues setmanes amb l'objectiu d'avaluar la retirada, el manteniment de dosi i la reducció de dosi. Els pacients que havien rebut placebo van ser tots reassignats a rebre adalimumab setmanalment durant 24 setmanes (PIONEER I) o placebo (PIONEER II) fins a la setmana 36.

El disseny dels estudis es considera correcte. L'assignació aleatòria i els mètodes utilitzats per aconseguir i mantenir el cegament durant els dos períodes de cada estudi semblen apropiats. En tots dos estudis, es van estratificar els pacients en funció de l'estadi de Hurley per equilibrar la gravetat de la malaltia. A més, a l'estudi PIONEER II, també es va fer una estratificació per a l'ús d'antibiòtics orals basals donat que en aquest estudi es permetia la inclusió de pacients que haguessin rebut un règim estable d'antibiòtics orals en els 28 dies previs. Les intervencions extenses no estaven permeses, però si les incisions i el drenatge i l'ús de corticoides intralesionals.

L'ús de placebo com a comparador es considera acceptable atès que no es disposava de tractaments autoritzats per al tractament de l'HS en pacients que no haguessin respost o presentessin intolerància o contraindicació a la teràpia convencional amb antibiòtics orals.

Es van incloure pacients de 18 anys o més amb una història d'HS d'un any o més que s'havia de mantenir estable durant almenys dos mesos i amb resposta inadequada o amb intolerància al tractament amb antibiòtics orals. Només es van incloure pacients en estadi Hurley II i III de la malaltia, el que és consistent amb la indicació finalment aprovada per a pacients amb HS moderada o greu.

En relació a les característiques basals dels pacients inclosos, en l'estudi PIONEER I els grups semblen ben balancejats però en l'estudi PIONEER II s'observen petites diferències entre els grups de tractament (proporció de pacients de raça negra, pes, recompte de nòduls inflamatoris i puntuació mitjana de Sartorius modificada). D'altra banda, els pacients inclosos a l'estudi PIONEER I tenien una major càrrega de la malaltia (major mitjana d'abscessos, nòduls inflamatoris i fistules i major puntuació de Sartorius modificada), que els inclosos a l'estudi PIONEER II. En general, els pacients inclosos reflecteixen la població de pacients amb HS del nostre entorn: la majoria de pacients eren dones blanques d'edat mitjana al voltant dels 40 anys i amb un IMC elevat (>32).

La variable principal en els dos estudis pivot era la resposta clínica d'hidroadenitis supurativa (HiSCR) definida com una reducció d'almenys el 50% en el recompte d'abscessos i nòduls sense augment en el recompte d'abscessos i fístules de drenatge. Aquesta variable va ser desenvolupada pel laboratori amb assessorament per part del comitè de medicaments d'ús humà de la EMA. La HiSCR es va validar en un estudi fase II en el que es va correlacionar amb altres mesures (estadi de Hurley, puntuació modificada de Sartorius, escala visual analògica del dolor, HS- PGA i DLQI) observant-se una bona correlació amb la resta de les mesures d'avaluació. Per tant, malgrat la HiSCR no s'utilitza en la pràctica clínica habitual en el nostre entorn, es considera una variable adequada per valorar l'eficàcia del tractament en els estudis pivot.

## Eficàcia

L'objectiu primari de resposta clínica d'hidroadenitis supurativa (HiSCR) es va complir en ambdós estudis pivot però amb algunes diferències en la magnitud de l'efecte d'adalimumab respecte placebo entre els estudis. A l'estudi PIONEER I, el 41,8 % dels pacients tractats amb adalimumab van assolir la HiSCR (26,0 % amb placebo; diferència del 15,8%) mentre que a l'estudi PIONEER II, el 58,9 % dels pacients tractats amb adalimumab van aconseguir la HiSCR (27,6% amb placebo; diferència del 31,3%). Es va observar una taxa més alta de resposta (HiSCR) en el grup d'adalimumab en comparació placebo per a tots els subgrups (estadi de Hurley i ús d'antibiòtics orals basals). Les diferències observades en la variable principal entre el grup de placebo i adalimumab a la setmana 12 van ser estadísticament significatives i es consideren clínicament rellevants.

Pel que fa a les tres variables secundàries jerarquitzaades avaluades a la setmana 12 (percentatge de pacients en estadi Hurley II inicial que van aconseguir un recompte d'AN de 0, 1 o 2; percentatge de pacients que van aconseguir una reducció  $\geq 30\%$  i una reducció  $\geq 1$  en la valoració global del dolor cutani; canvi en la puntuació de Sartorius modificada), cap va mostrar diferències estadísticament significatives entre els pacients tractats amb adalimumab setmanal respecte placebo en l'estudi PIONEER I, amb resultats numèricament a favor d'adalimumab. Per contra, en l'estudi PIONEER II, aquestes tres variables secundàries van mostrar diferències estadísticament significatives entre els dos grups de tractament. La diferència entre els dos estudis pivot en la significació de les variables secundàries ordenades per rang podria ser deguda a diferències en les característiques basals dels pacients inclosos (pes corporal, recompte d'AN i fístules de drenatge, puntuació mitjana de dolor, puntuació de Sartorius modificada i proporció de pacients de raça negra).

Es van utilitzar diferents escales de qualitat de vida (DLQI, SF-36 només en PIONEER I i EQ-5D només en PIONEER II). El canvi mitjà en el DLQI des de l'inici fins a la setmana 12 va ser més gran en els pacients que tractats amb adalimumab setmanal respecte els tractats amb placebo ( $p < 0,001$ ).

El període 2 d'ambdós estudis pivot es va considerar només per a anàlisis exploratòries. Independentment de la població analitzada, la resposta HiSCR va disminuir amb el temps per a tots els grups de tractament (adalimumab setmanal, adalimumab cada dues setmanes i placebo). Aquest fet es podria explicar, en part, pel fet que qualsevol pacient que experimentes una pèrdua de resposta, empitjorament o absència de millora durant el període 2 era retirat de l'estudi i qualificat com a no responsiu sense poder esbrinar si el pacient podria haver recuperat la HiSCR en una visita posterior. Tot i que les taxes de resposta HiSCR a la setmana 36 van ser més altes en aquells pacients que havien rebut tractament amb adalimumab setmanal al període 1 i que havien mantingut aquest tractament al període 2 que per la resta de poblacions d'anàlisi, les diferències no van ser estadísticament significatives respecte els que van canviar a placebo.

Els esdeveniments adversos d'hidroadenitis (és a dir, empitjorament de la malaltia) van ser més freqüents en els pacients que van passar de rebre adalimumab setmanal a rebre placebo (20%) i per als pacients que van passar de rebre adalimumab setmanal a rebre adalimumab cada dues setmanes (18%), en comparació als pacients que es van mantenir amb el mateix tractament d'adalimumab setmanal (5%). Les variables secundàries ordenades per rang també van mostrar millors resultats en el grup de pacients que va mantenir el tractament amb adalimumab setmanal respecte als que van passar a rebre placebo o van passar a rebre adalimumab cada dues setmanes.

El 16 de novembre de 2016, l'EMA va estendre la indicació d'adalimumab per al tractament de l'HS de moderada a greu a pacients adolescents de 12 anys d'edat o més (prèviament només adults). Aquesta

extensió no es va basar en la realització d'assaigs clínics en població pediàtrica sinó en models de farmacocinètica i farmacodinàmica que van extrapolar les dades d'eficàcia i seguretat d'adalimumab en població adulta a la població pediàtrica mitjançant dades farmacocinètiques obtingudes en aquesta població per altres indicacions.

### **Seguretat**

El perfil de seguretat d'adalimumab en pacients amb HS és consistent amb el seu perfil de seguretat conegut excepte per la taxa d'hidroadenitis com efecte advers (més relacionat amb la malaltia de base que amb el tractament amb adalimumab). La freqüència i gravetat de les infeccions no són un motiu d'alarma tenint en compte l'experiència en altres indicacions. Els esdeveniments adversos (EA) amb adalimumab van ser generalment lleus, essent els més freqüents l'empitjorament de la hidroadenitis supurativa, la nasofaringitis, la cefalea i la infecció del tracte respiratori superior. No es van observar EA inesperats. Es van informar dues morts durant els estudis clínics (una mort per parada cardiorespiratòria i una mort per xoc sèptic després de pancreatitis autoimmune greu) que no es van relacionar amb el tractament amb adalimumab. En relació al règim de dosificació d'adalimumab setmanal i cada dues setmanes, no hi va haver una tendència clara d'EA específics que passessin a més freqüència amb una dosificació o altre. L'estudi d'extensió obert (OLE) no va identificar cap risc de seguretat per a adalimumab.

En relació al perfil de seguretat d'adalimumab en pacients adolescents ( $\geq 12$  anys) amb HS de moderada a greu, s'espera que sigui similar al observat per la resta d'indicacions pediàtriques. Adalimumab està aprovat per al tractament de pacients pediàtrics amb artritis idiopàtica juvenil ( $> 2$  anys), artritis associada a entesitis ( $\geq 6$  anys), malaltia de Crohn ( $\geq 6$  anys) i psoriasis ( $> 4$  anys). El perfil de seguretat en aquestes indicacions pediàtriques és similar o consistent amb les taxes esperades en població adulta i no s'han observat noves senyals de seguretat en comparació amb la població adulta.

## **8. Àrea econòmica**

### **8.1. Cost del tractament**

A la taula 17, es presenten els costos del tractament amb adalimumab. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.



Taula 17. Cost d'adalimumab (Humira®, Amgevita® i Hyrimoz®)

	Adalimumab Humira®	Adalimumab Humira®	Adalimumab biosimilar (Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®)
<b>Presentació</b>	Ploma o xeringa precarregada de 40 mg	Ploma precarregada de 80 mg	Ploma o xeringa precarregada de 40 mg
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	534,71 €	1069,42 €	Amgevita®: 454,51€ Hulio®: 454,51€ Hyrimoz®: 534,71€ Idacio®: 326,04€ Imraldi®: 481,24€
<b>Posologia</b>	Dia 1: 160 mg Dia 15: 80 mg  A partir del dia 29: 40mg/setmana.		
<b>Cost anual del tractament 1er any †</b>	29.409,05 €  (55 plomes o xeringues)	28.874,34 €  (27 plomes)	Amgevita®: 24.998,055 € Hulio®: 24.543,54 € Hyrimoz®: 29.409,05€ Idacio®: 17.932,20 € Imraldi®: 26.468,20 €
<b>Cost anual del tractament a partir del 2on any †</b>	27.804,92 €  (52 plomes o xeringues)	27.804,92 €  (26 plomes)	Amgevita®: 23.634,52 € Hulio®: 23.634,52 € Hyrimoz®: 27.804,92 € Idacio®: 16.954,08 € Imraldi®: 25.024,48 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), març 2022 (PVL notificat + IVA4%).

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Tenint en compte que la població global de Catalunya l'any 2021 era de 7.716.760 habitants<sup>11</sup>, que la prevalença d'HS al nostre entorn es de l'1%<sup>2</sup> i que entre un 32 i un 76% d'aquests pacients es troben en estadi Hurley II o III<sup>5</sup>, l'estimació de pacients amb HS Hurley II o III a Catalunya seria d'entre 2.469 i 5.865 pacients. Tanmateix, no es disposa de dades poblacionals sobre el nombre de pacients que no responen al tractament convencional amb antibiòtics orals però s'espera que el nombre de pacients candidats sigui significativament inferior.

Per tal de fer una estimació dels pacients candidats i l'impacte pressupostari, s'han extret dades del Registre de pacients i tractaments (RPT). En el moment d'extracció de les dades (abril del 2021) hi havia un total de 322 pacients en tractament actiu amb adalimumab per a la hidroadenitis supurativa. Segons dades de l'RPT (2017 - 2020) la mitjana del número de pacients que inicien per primer cop adalimumab per al tractament de la HS és de 111 pacients/any.

Tenint en comte les dades de l'RPT, l'impacte pressupostari anual d'adalimumab estimat per al tractament de l'HS que inclou el cost del primer any per als pacients incidents i el cost del segon any per als pacients prevalents seria de 12.217.588,8 euros. Cal tenir en comte que l'HS és una malaltia que actualment es troba infradiagnosticada i que l'adopció d'un pla estratègic sanitari per a la seva detecció podria implicar un augment de l'impacte pressupostari.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guia europea S1 per al tractament de la hidroadenitis supurativa/acne inversa. Any 2015.<sup>4</sup>

Adalimumab i infliximab són eficaços en el tractament de la HS moderada a greu i milloren la qualitat de vida del pacient, essent adalimumab més tolerable.

Pautes d'Amèrica del Nord per al maneig clínic de la hidroadenitis supurativa: una publicació de les fundacions d'hidroadenitis supurativa dels Estats Units i el Canadà. Any 2019.<sup>12</sup>

Es recomana adalimumab a la dosi aprovada d'HS per millorar la gravetat de la malaltia i la qualitat de vida en pacients amb HS de moderada a greu. Grau de recomanació A. Nivell d'evidència I.

### Avaluacions per altres organismes

Taula 19. Recomanacions d'altres organismes sobre adalimumab en el tractament de l'HS.

Organisme	Ambit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Anglaterra	<b>22.06.2016: Opinió favorable</b> per al tractament de la HS activa de moderada a greu en adults la malaltia dels quals no ha respost a la teràpia sistèmica convencional. S'ha d'avaluar la resposta a adalimumab després de 12 setmanes de tractament, i només continuar si hi ha una clara evidència de resposta (reducció del 25% o més en el recompte total d'abscessos i nòduls inflamatoris, sense augment d'abscessos i fistules supuratives.
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	<b>09.06.2016 (adults) / 12.06.2017 (adolescents a partir de 12 anys): Opinió favorable</b> per al tractament de l'HS moderada a greu en adults i en adolescents a partir de 12 anys amb una resposta inadequada a la teràpia sistèmica convencional de l'HS.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	<b>20.04.2016: Opinió favorable</b> per al tractament de l'HS activa de moderada a greu en pacients adults que no han respost a la teràpia convencional si es compleixen els següents criteris i condicions clíniques següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recompte total d'abscessos i nòduls de 3 o més.</li> <li>- Lesions en almenys dues àrees anatòmiques diferents, una de les quals ha d'estar en estadi II o III de Hurley.</li> <li>- Resposta inadequada a un assaig de 90 dies d'antibiòtics orals.</li> <li>- Receptat per un metge amb experiència en el maneig de l'HS.</li> <li>- Retirada del tractament si no millora després de 12 setmanes.</li> <li>- Reducció substancial del preu.</li> </ul>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	<b>02.03.2016: Opinió desfavorable.</b> El benefici real d'adalimumab és insuficient per justificar el reemborsament per al tractament de l'HS pels següents motius: eficàcia molt modesta i limitada en el temps (avaluada principalment sobre la base d'una puntuació poc rellevant clínicament), manca de benefici demostrat en termes de qualitat de vida (particularment perjudicada a les formes severes) i grans incerteses sobre la tolerància a llarg termini a les dosis recomanades. <p><b>03.03.2021 (reavaluació): Opinió favorable</b> per al tractament de l'HS moderada a greu, en adults en cas de resposta insuficient al tractament sistèmic convencional.</p>

HS: hidroadenitis supurativa



## 8. Bibliografia

1. Jemec GB. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;366:158-6.
2. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified casecontrol analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1144-50.
3. Vinkel C, Thomsen SF. Hidradenitis Suppurativa: Causes, Features, and Current Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018 Oct;11(10):17-23. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30519375; PMCID: PMC6239161.
4. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In Roenigh RRH, ed. *Dermatologic Surgery*. Marcel Dekker, New York, 1989: 729–739.
5. Lu JW, Huang YW, Chen TL. Efficacy and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 4;100(22):e26190.
6. Zouboulis C, Desai N, Emtestam L, Hunger R, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens E, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski J, Zee H and Jemec G. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 619-644.
7. Humira® European Public Assessment Report Variation (ampliació de la indicació per incloure el tractament de la hidradenitis suppurativa activa de moderada a severa en pacient adult). Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0137-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0137-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Reguiai Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 2016 Aug 4;375(5):422-34.
9. Humira® European Public Assessment Report Variation (ampliació de la indicació per incloure el tractament d'adolescents a partir de 12 anys amb hidradenitis suppurativa). Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0154-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0154-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
10. Fitxa tècnica d'Humira® (adalimumab). Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT\\_103256017.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html)
11. Idescat. Instituto de Estadística de Cataluña. Anuario estadístico de Cataluña / Demografía - Sociedad / Población / Cifras de población / Evolución [Internet]. 2020p [citad 3 de desembre de 2021]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=ep>
12. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jul;81(1):91-101.
13. Calao M, Wilson JL, Spelman L, Billot L, Rubel D, Watts AD, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One.* 2018 Jul 24;13(7):e0200683.