

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4351.7.2016
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia ogólnego

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

**Mirosław Karawajczyk**

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

**Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia ogólnego**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

**AW nr OT.4351.7.2016**

- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

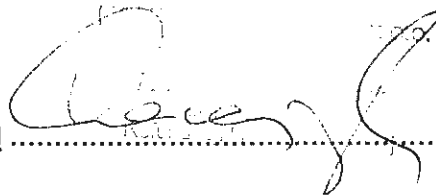
- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- X **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- X pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

**Przedstawiciel Wnioskodawcy - Novarits Poland sp. z o. o.**

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKJ** .....



<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.6. Str. 22	<p>W opinii Wnioskodawcy założenie przyjęte w AWA dotyczące przyjęcia infliksimabu jako komparatora pierwszego wyboru dla sekukinumabu nie daje się uzasadnić. biorąc pod uwagę poniższe fakty:</p> <p>Populację docelową można podzielić na dwie podgrupy. Pierwsza to pacjenci z PASI &gt; 18, u których, jak wynika z danych NFZ (dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej), stosowane są przede wszystkim ustekinumab oraz adalimumab, natomiast pozostałe dwa preparaty (infliksimab, etanercept) mają znikomy udział w rynku. Tym samym w podgrupie pacjentów z PASI &gt; 18 głównym komparatorem jest ustekinumab, natomiast dodatkowym adalimumab. Nie istnieją również żadne przesłanki merytoryczne pozwalające sądzić, że w kolejnych latach w tej grupie chorych nastąpi wyraźny wzrost zużycia infliksimabu kosztem adalimumabu czy ustekinumabu, przede wszystkim ze względu na uciążliwą formę podania infliksimabu. Podsumowując, w populacji PASI &gt; 18 aktualnie większość pacjentów stosuje ustekinumab oraz adalimumab, zatem będą one najpewniej zastępowane przez Cosentyx w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku.</p> <p>Kwestią dyskusyjną pozostaje ustalenie właściwego komparatora dla leku Cosentyx w populacji PASI od 10 do 18. Faktem jest że w tej grupie pacjentów jedynym refundowanym preparatem jest infliksimab, natomiast pomimo że uzyskał on pozytywną decyzję refundacyjną w połowie 2015 roku jego zużycie w populacji pacjentów z łuszczycą w 2015 roku było marginalne, co potwierdzają dane NFZ. Fakt, że pomimo pozytywnej decyzji refundacyjnej zużycie infliksimabu nie uległo zmianie może sugerować, że preparat ten ma ograniczony potencjał wzrostu w populacji PASI &lt;18. Zazwyczaj uzyskanie refundacji przez daną cząsteczkę wiąże się ze wzrostem jej sprzedaży.</p> <p>Potwierdzają to przykłady innych leków, które w tym samym okresie czasu uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną i do końca 2015 roku obserwowano wyraźną tendencją wzrostową.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem powinna być terapia, która będzie zastępowana przez nowy lek, a zatem musi być faktycznie stosowana. Tymczasem infliksimab nie jest stosowany (więc nie może być zastępowany), natomiast kwestia czy będzie stosowany w przyszłości pozostaje dyskusyjna. Tym samym zasadność uwzględniania infliksimabu jako komparatora pierwszego wyboru wydaje się być wątpliwa. Szczególne biorąc pod uwagę stan faktyczny na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Tym samym, w opinii Wnioskodawcy w świetle obowiązującego stanu prawnego i faktycznego komparatorem podstawowym dla sekukinumabu powinien być ustekinumab, natomiast infliksimab powinien być rozważany</p>

	jako komparator dodatkowy (tj. pod warunkiem przyjęcia założenia że będzie on stosowany w przyszłości).																		
Rozdz. 4.1.3.1 Str. 29-30	<p>Wskazane w analizie weryfikacyjnej ograniczenia analizy klinicznej są faktem, przy czym w niewielkim stopniu wpływają na uzyskane wyniki.</p> <p>Przykładowo, zwrócono uwagę, że w badaniach dla Cosentyxu wyższy był odsetek mężczyzn niż kobiet, podczas gdy dane epidemiologiczne wskazują, że choroba występuje z podobną częstością u obu płci. Nie ma jednak żadnych dowodów, aby skuteczność Cosentyxu czy komparatorów była zależna od płci, zatem wspomniana rozbieżność nie wpływa na wyniki i nie zmniejsza wiarygodności zewnętrznej wyników.</p> <p>Podobnie, wskazano że populacja uwzględniona w badaniach nie odpowiada w pełni populacji docelowej np. w zakresie liczby wcześniej stosowanych nieskutecznych terapii. Należy jednak podkreślić, że badania kliniczne dla leku Cosentyx były przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa do refundacji, przy czym w każdym z badań uczestniczyli pacjenci w pełni odpowiadający kryteriom włączenia do programu lekowego. Jednocześnie analiza warstwowa wykazała, że efekt terapeutyczny leku Cosentyx był spójny i niezależny od czynników modyfikujących (w tym od liczby wcześniej stosowanych terapii). Wobec powyższego skuteczność uzyskana w populacji ITT odnosi się również do wszystkich analizowanych subpopulacji.</p>																		
Rozdz. 4.3 Str. 38	<p>W podsumowaniu stwierdzono, że różnice między SEC a INF „były nieistotne statystycznie, a uzyskiwane odsetki dla poszczególnych grup w większości wskazywały na niekorzyść wnioskowanej technologii”.</p> <p>Powyższe stwierdzenie jest nieuprawione, a co więcej jest również niezgodne ze stanem faktycznym, gdyż rzeczywiste różnice pomiędzy SEC a INF były niewielkie, przy czym dla większości punktów końcowych obserwowano przewagę SEC (tabela poniżej).</p> <table border="1" data-bbox="359 1384 1374 1653"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>SEC</th> <th>INF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 75</td> <td>79%</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>PASI 50</td> <td>91%</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>PASI 90</td> <td>57%</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>PASI 100</td> <td>28%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Zmiana DLQI</td> <td>-10,88</td> <td>-10,13</td> </tr> </tbody> </table> <p>Powyższe jest wynikiem porównania pośredniego</p>	Punkt końcowy	SEC	INF	PASI 75	79%	79%	PASI 50	91%	93%	PASI 90	57%	52%	PASI 100	28%	26%	Zmiana DLQI	-10,88	-10,13
Punkt końcowy	SEC	INF																	
PASI 75	79%	79%																	
PASI 50	91%	93%																	
PASI 90	57%	52%																	
PASI 100	28%	26%																	
Zmiana DLQI	-10,88	-10,13																	
Rozdz. 4.3 Str. 39	<p>W analizie zostały zaprezentowane wyniki badań dla okresu nie dłuższego niż jeden rok ze względu na fakt, że w momencie składania wniosku były to najbardziej aktualne dowody naukowe dostępne na podstawie opublikowanych badań. Badania nad skutecznością i bezpieczeństwem leku Cosentyx są cały czas prowadzone i wyniki tych badań są na bieżąco prezentowane na konferencjach naukowych oraz przygotowywane do publikacji.</p> <p>Najnowsze wyniki badań, które pojawiły się po złożeniu wniosku</p>																		

5

potwierdzają wysoką, utrzymującą się efektywność i korzystny profil bezpieczeństwa.

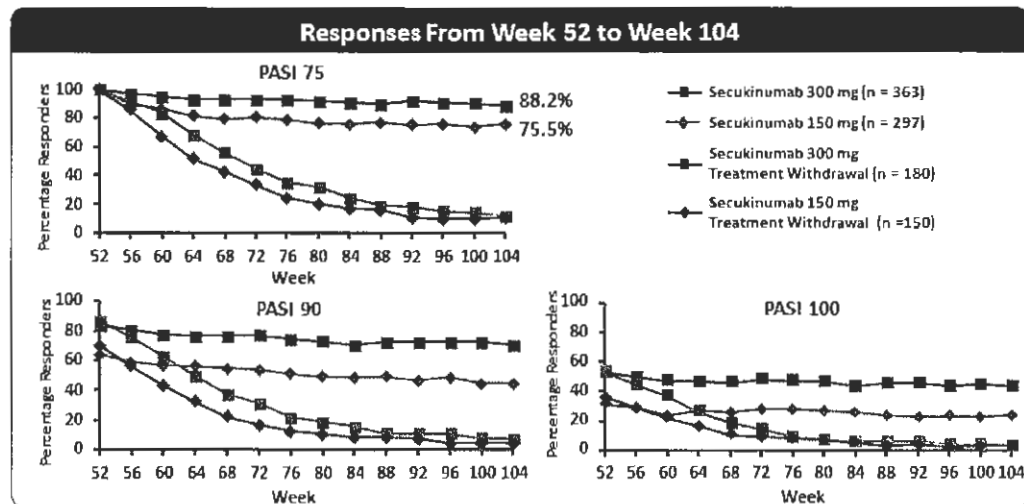
### Wyniki 2 letniej obserwacji

W kontynuacji badań rejestracyjnych ERASURE i FIXTURE w 2 letniej obserwacji uzyskano w populacji leczonej sekukinumab w dawce 300mg do 104 tygodnia remisję zmian łuszczycowych mierzoną wskaźnikiem PASI 75 wyniósł 88,2% a PASI 90 na poziomie 70,6% bez ujawnienia nowych niespodziewanych działań niepożądanych związanych z terapią sekukinumab.

Poniżej przedstawione są dane jakie zostały zaprezentowane podczas Konferencji American Academy of Dermatology Annual Meeting w 2015 roku; Prezentacja: *Secukinumab Treatment Maintains Efficacy in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Through Second Year of Treatment: A Randomized Extension of the ERASURE and FIXTURE Studies*; A Blauvelt, JC Szepietowski, B Sigurgeirsson, RGB Langley, S Tying, I Messina<sup>6</sup>, J Löffler, TK Fox, Papavassilis

### Secukinumab Sustained Efficacy to 2 Years

- The percentage of subjects in the continuous-treatment groups who reached Week 104 without relapse\* was 87.1% (secukinumab 300 mg) and 72.8% (secukinumab 150 mg); in the treatment-withdrawal groups, 16.0% (secukinumab 300 mg-Placebo) and 12.7% (secukinumab 150 mg-Placebo), did not relapse on placebo



Multiple imputation was used to handle missing data in the treatment groups that continued secukinumab every four weeks, in the treatment-withdrawal groups non-responder imputation was used.  
n, number of evaluable subjects, PASI, Psoriasis Area and Severity Index, PASI 75/90/100, ≥75%/≥90%/100% improvement in Baseline PASI score.  
\* A loss of >50% of the maximum PASI gain compared to the baseline of the core studies.

## All Adverse Events (Weeks 52—104): No New or Unexpected Safety Findings

Adverse Events Weeks 52—104			
n, (%)	Any Secukinumab 300 mg (n = 552)	Any Secukinumab 150 mg (n = 522)	Any Secukinumab Dose (n = 1074)
Subjects with any AE(s)	423 (76.6)	366 (70.1)	789 (73.5)
Death	0	0	0
Non-fatal SAEs	31 (5.6)	33 (6.3)	64 (6.0)
Infections and infestations	293 (53.1)	217 (41.6)	510 (47.5)
<b>Most common AEs by preferred term*</b>			
Nasopharyngitis	133 (24.1)	89 (17.0)	222 (20.7)
URTI	29 (5.3)	26 (5.0)	55 (5.1)
Hypertension	24 (4.3)	27 (5.2)	51 (4.8)
Headache	31 (5.6)	15 (2.9)	46 (4.3)
Arthralgia	22 (4.0)	22 (4.2)	44 (4.1)

AE, adverse event; n, number of evaluable subjects; SAE, serious adverse event; URTI, upper respiratory tract infection.  
\*The 5 most common AEs, listed in descending order of frequency in the Any Secukinumab Dose group.

## Events of Special Interest (Weeks 52—104): No New or Unexpected Safety Findings

Events of Special Interest, Weeks 52—104		
n, (%)	Any Secukinumab 300 mg (n = 552)	Any Secukinumab 150 mg (n = 522)
<b>Infection</b>		
Candida*	14 (2.5)	8 (1.5)
Latent tuberculosis reactivation	0	0
Serious infection	7 (1.3)	6 (1.1)
Inflammatory bowel disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Malignancy	2 (0.4)	4 (0.8)
MACE (MI, Stroke, or Cardiac Death)†	1 (0.2)	2 (0.4)

### Laboratory findings

#### Immunogenicity

- Anti-drug antibodies were detected in 6 (0.6%) of 1074 subjects receiving secukinumab
  - Neutralizing antibodies were found in 2 (0.2%) of subjects who tested positive

#### Neutropenia

- 0.8% of subjects had Grade 3; no subject had Grade 4
- No discernible dose-response effect

\*All but one of the Candida infections were nonserious and mild to moderate in nature.

†One ischemic stroke in the any secukinumab 300 mg group and 2 MI in the any secukinumab 150 mg group.

MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; n, number.

Grade 3:  $<1.0 - 0.5 \times 10^9/L$ ; Grade 4:  $<0.5 \times 10^9/L$ .

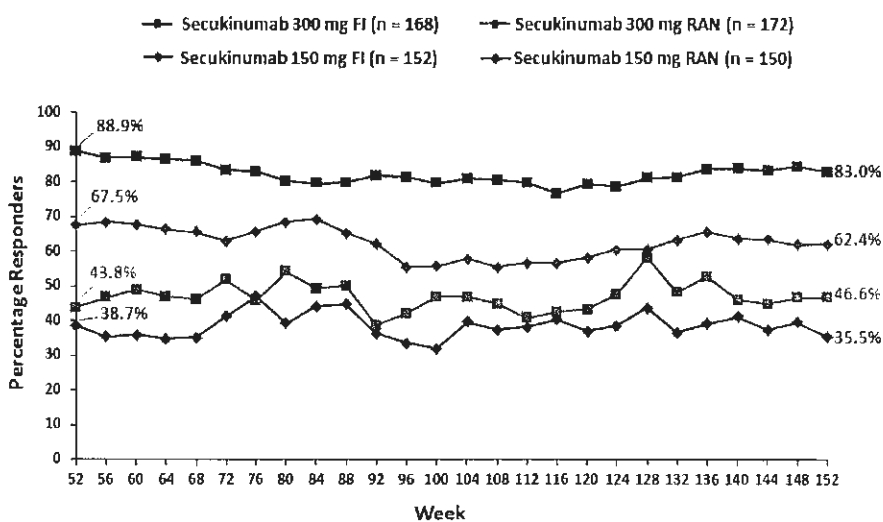
### Wyniki 3 letniej obserwacji

W badaniu łuszczycowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów.

Wszyscy pacjenci otrzymywali Cosentyx w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawką podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawką podawaną raz na miesiąc. Wyniki obserwacji 3 letniej leczenia sekukinumab zaprezentowano podczas konferencji EADV 2015 w Kopenhadze: PASI 75 w populacji leczonej (fixed intervals – zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania dawki 300mg ) wyniósł po 3 latach 83%, PASI 90 natomiast w tej samej populacji 63% czyli (spadek skuteczność odpowiednio w interwale 52 tydzień – 152 odpowiednio 5,9% dla PASI 75 i 4,7% dla PASI 90). Zwraca uwagę również bardzo wysoki odsetek PASI 100 (czysta skóra) utrzymujący się do 3 roku obserwacji (tydzień 152) wynoszący 42,6%.

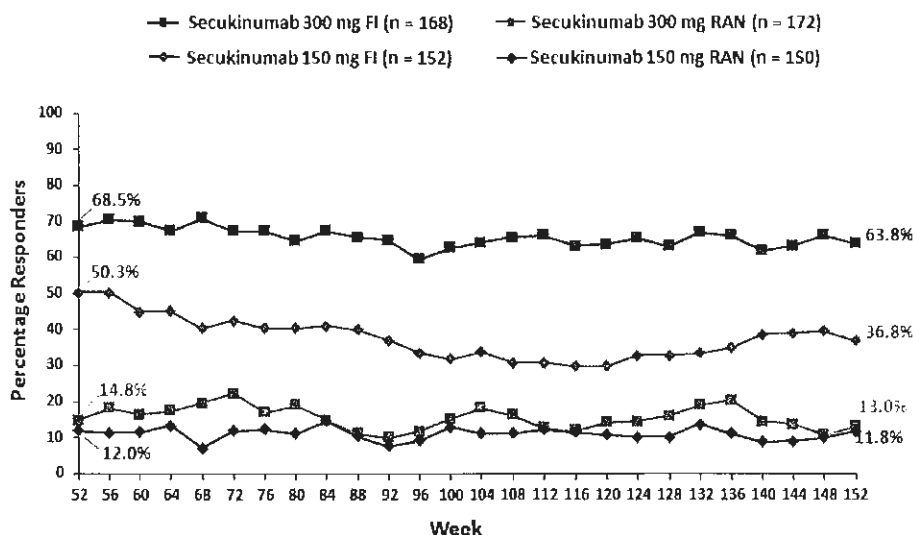
Poniżej przedstawione są dane jakie zostały zaprezentowane podczas konferencji European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) w 2015 r.;Prezentacja: Secukinumab Maintains High Levels of Efficacy Through 3 Years of Treatment: Results From an Extension to a Phase 3 Study (SCULPTURE): Robert Bissonnette, Thomas Luger, Diamant Thaçi, Darryl Toth, Izabella Messina, Yankun Gong, Todd Fox, Charis Papavasillis, Ulrich Mrowietz

### Secukinumab Treatment Sustained High PASI 75 Response Rates Through Year 3



A: Observed. No imputation. Only subjects with observed data at endpoints are included in the efficacy analysis.

## Secukinumab Treatment Sustained High PASI 90 Response Rates Through Year 3



As Observed. No imputation, only subjects with observed data at endpoints are included in the efficacy analysis.

### Wpływ immunogenności na długoterminową efektywność

Immunogenność (wytwarzanie przeciwciał przeciwko lekowi, które powodują utratę skuteczności) jest jednym z kluczowych czynników definiujących długoterminową efektywność i bezpieczeństwo leczenia. Zaletą produktu leczniczego Cosentyx jest bardzo niska immunogenność wynikająca z faktu, że jest to przeciwciało ludzkie. Zostało to potwierdzone w doniesieniach naukowych, które nie były dostępne w momencie skradania wniosku i dlatego nie mogły zostać zawarte w pierwotnej analizie.

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinamubowi po okresie do 104 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi. Poniżej przedstawione są dane jakie zostały zaprezentowane podczas konferencji European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) w 2015 r; Prezentacja: Secukinumab Exhibits Low Immunogenicity During 104 Weeks of Treatment in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Reich K, et al. Poster presented at: 24th EADV Congress; October 7-11, 2015; Copenhagen, Denmark. P1723.



## Incidence of TE-ADA and Neutralizing Antibodies was Low

### Weeks 52-104

- TE-ADA were detected in 6/1142 (0.53%) subjects tested; one in the 300mg arm, three in the 150mg arm (one partial responder), and two in the 150mg-PBO arm (one relapsed and regained response following retreatment)

Subject	Secukinumab Dose Regimen	Week of Positive Signal	Neutralizing Antibodies	Efficacy Loss*	Hypersensitivity reaction	PK
1	150 mg to 150 mg	Week 104	No	No loss of response	No	normal
2	Partial responder 150 mg	Week 76 (but not Week 104)	No	Did not improve, but did not lose partial response	No	normal
3	150 mg to 150 mg	Week 52	No	Relapsed at Week 60, but was almost clear at Week 104	No	normal
4	300 mg to 300 mg	Week 76 (but not Week 104)	Week 76 (but not Week 104)	No loss of response	No	normal
5	150 mg to placebo	Weeks 76, 104	Week 76 (but not Week 104)	No loss of response	No	n.a.**
6	150 mg to placebo	Week 52 only	No	Relapsed at Week 64, regained response	No	normal

### Clinical Results

- Secukinumab showed strong and sustained efficacy over 2 years<sup>1</sup>
- No new or unexpected safety signals were seen for secukinumab to 2 years<sup>1</sup>

\* TE-ADA as an indication for PKs are by comparison from the mean PASI score achieved in treatment. \*\* Was in placebo with secukinumab levels < 1.0 U/ml after Week 76. TE-ADA to almost completely undetectable levels.

<sup>1</sup> Wang R, et al. A phase 3 trial of secukinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1107-1117.

Reich K, et al. Poster presented at 24th EADV Congress, October 7-11, 2015, Copenhagen, Denmark P1723

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

Fakt ten może mieć szczególnie istotne znaczenie na wnioskowanie o porównywalności efektywności klucznej względem infliximabu, szczególnie w długim czasie leczenia.

W przypadku infliximabu w literaturze opisywany jest poziom przeciwciał neutralizujących na poziomie w zależności od dawki 3mg/kg 27,6% i 36% dla dawki 5mg/kg (Expert Opin. Biol. Ther. (2013) 13(12) co znacząco wpływa na skuteczność kliniczną leczenia w przypadku infliximabu w terapii łuszczycy plackowatej. PASI 75/90 w tygodniu 10 = 80/57% (badanie Express I) dla dawki 5mg/kg obniżenie efektywności w tygodniu 50 PASI75/90 = 61/45%. Takiej korelacji nie wykazano w przypadku sekukinumab gdzie skuteczność utrzymywała się w czasie, co wykazano jak powyżej. PASI75/90 w tygodniu 52 (ERASURE, FIXTURE) odpowiednio 74,3/60 i 78,6/65% populacji leczonej sekukinamab w dawce 300mg. Poniżej tabela z danymi z przytoczonej publikacji:

Induction therapy (placebo controlled)				Maintenance therapy (not controlled)		
Study	Regimen (n)	Time point	PASI 75/90	Regimen (n)	Time point	PASI 75/90
EXPRESS: Reich <i>et al.</i> [7]	Infliximab 5 mg/kg at baseline and Wk 2 and 6 (301) Placebo (77)	Wk 10	80%/57%  3%/1%	5 mg/kg q8wk (281)	Wk 50	61%/45% <sup>a</sup>
EXPRESS II: Menter <i>et al.</i> [8]	Infliximab 3 mg/kg at baseline and Wk 2 and 6 (313) Infliximab 5 mg/kg at baseline and Wk 2 and 6 (314) Placebo (208)	Wk 10	70%/37%  76%/45%  2%/1%	3 mg/kg q8wk (128) 3 mg/kg prn q4-8wk (126) 5 mg/kg q8wk (134) 5 mg/kg prn q4-8wk (134)	Wk 50	44%/25% <sup>b</sup> 25%/10% 54%/34% 38%/10%

### Ekspozycja na lek

Produkt leczniczy Cosentyx podawano łącznie 6 804 pacjentom



	uczestniczącym w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczykowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne). Z tej grupy 3 671 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Cosentyx przez co najmniej jeden rok, co oznacza ekspozycję wynoszącą 6 450 pacjento-lat.
Rozdz. 4.3 Str. 39	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki uzyskane dla populacji ITT, a zatem o najwyższej wiarygodności. Faktem jest, że populacja docelowa jest zawężona w stosunku do populacji uczestniczącej w badaniach, przy czym wynika to z uwarunkowań systemowych w Polsce (dotychczasowa praktyka refundacyjna), a nie ze względu na ew. różnice w skuteczności. W analizie warstwowej wykazano jedynie że liczba wcześniejszych terapii nie ma wpływu na skuteczność Cosentyxu, a zatem wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ITT dotyczą wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, a więc zarówno tych którzy stosowali co najmniej 2 terapie, jak również ci u których liczba wcześniejszych terapii była mniejsza niż 2.
Rozdz. 5.2.2., str. 41	W analizie weryfikacyjnej struktura modelu została opisana w sposób niepełny. Pominięto sposób modelowania do momentu pierwszej oceny skuteczności terapii (mającej miejsce w 16. tyg. dla SEC i ADA, 28. tyg. dla UST, 14. tyg. dla INF oraz 12. tyg. dla ETA), kiedy to rozkład pacjentów na stany związane z odpowiedzią PASI jest modelowany niezależnie od rozkładu w poprzednim cyklu, w oparciu o rezultaty badań klinicznych dla odpowiednich tygodni leczenia. Po pierwszej ocenie skuteczności terapii przejścia pacjentów między stanami związanymi z odpowiedzią PASI są modelowane za pomocą łańcucha Markowa, zgodnie z macierzami przejścia przytoczonymi w analizie weryfikacyjnej.
Tabela 35, str. 51, wiersz 5 (nie licząc nagłówek)	Skuteczność sekukinumabu, podobnie jak komparatorów, określono w oparciu o badania kliniczne odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. W analizie ekonomicznej uwzględniono te same badania, co w analizie klinicznej, natomiast z uwagi na specyfikę analizy ekonomicznej korzystano z bardziej precyzyjnych danych (np. trendy), często pochodzących z raportów badań.
Tabela 35, str. 51, wiersz 10 (nie licząc nagłówek)	Włączone do analizy klinicznej badania RCT dla wnioskowanej technologii obejmowały maksymalnie 52-tygodniowy okres obserwacji, co wiązało się z koniecznością ekstrapolowania wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy badań klinicznych dostarczających dane pierwotne. Łuszczyca plackowata jest chorobą o charakterze nawrotowym, przy czym nie odnaleziono danych dotyczących kształtowania się skuteczności porównywanych terapii w kolejnych cyklach leczenia, co doprowadziło do przyjęcia pewnych założeń w celu umożliwienia modelowania ponownego włączania pacjentów do leczenia, co także zwiększa niepewność oszacowań. Z powodów przytoczonych powyżej należy przypuszczać, że wraz z wydłużeniem horyzontu czasowego, znacznie wzrasta niepewność oszacowanych kosztów i efektów zdrowotnych. W większości dostępnych

	<p>(opublikowanych) modelach ekonomicznych analizy przeprowadzono przy horyzoncie czasowym nie przekraczającym 1 roku.</p> <p>Wpływ przyjętej długości horyzontu czasowego na wyniki analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.</p>
<p>Rozdz. 5.4.2., str. 52, pierwszy akapit</p>	<p>Zgodnie z wnioskami analizy klinicznej brak jest dowodów naukowych pozwalających wykazać wyższą skuteczność sekukinumabu niż infliksymabu. Z tego względu w analizie ekonomicznej przyjęto <b>efektywność INF na poziomie efektywności SEC</b>, a nie – jak stwierdzono w analizie weryfikacyjnej – na podstawie porównania pośredniego wykonanego za pomocą metaanalizy sieciowej. Wyższy wynik QALY wykazany w wyniku modelowania dla INF jest konsekwencją struktury modelu, która została określona w taki sposób, aby umożliwić jak najlepsze odzwierciedlenie ścieżki postępowania z pacjentem zgodnej z zapisami programu lekowego, co podyktowane było precyzyjnym wyznaczeniem kosztów leczenia. Ocena skuteczności terapii w przypadku SEC ma miejsce w 16., 28. i 40. tygodniu leczenia, natomiast w przypadku INF – jedynie w 14. tygodniu terapii. W konsekwencji pacjenci otrzymujący SEC, u których nie ma adekwatnej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 28. i 40., przerywają leczenie i przechodzą do stanu o niższej użyteczności, natomiast pacjenci otrzymujący INF w tej samej sytuacji kontynuują leczenie w ramach programu lekowego, mając przypisaną wyższą użyteczność. Oznacza to, że ze względu na konstrukcję programu lekowego sztucznie zawyżona jest skuteczność INF względem SEC. Tym niemniej przy interpretacji wyników analizy ekonomicznej należy brać pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w której jednoznacznie wskazano na brak różnic pomiędzy SEC a INF. Tym samym nieuprawnione jest wnioskowanie, że SEC został zdominowany przez INF, gdyż wymagałoby to wykazanie istotnej statystycznie przewagi INF nad SEC w ramach analizy klinicznej, co obiektywnie nie miało miejsca.</p>
<p>Rozdz. 5.4.2., str. 52, drugi akapit</p>	<p>Zgodnie z obowiązującym stanem prawnym koszty substancji czynnych uwzględnionych w analizach określono na podstawie ogólnodostępnych danych aktualnych na dzień złożenia wniosku wykazując opłacalność leku Cosentyx względem ustekinumabu, przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka (RSS).</p> <p>Jak zauważono w AWA dane kosztowe dla ustekinumabu pochodzące z DGL NFZ mogą być obciążone dużą niepewnością ze względu na występowanie tego komparatora w kilku programach lekowych i - jak słusznie zauważono w AWA – nie jest możliwe określenie rzeczywistych kosztów stosowania komparatora w programie lekowym leczenia łuszczycy. Jednym z powodów wykorzystania danych pochodzących z obwieszczenia MZ była chęć uniknięcia niepewności oszacowań. Przytoczony scenariusz 9, który sugeruje zmianę wnioskowania z analizy obciążony jest właśnie tą niepewnością wynikającą z braku możliwości weryfikacji rzeczywistych kosztów ustekinumabu w programie lekowym leczenia łuszczycy.</p> <p>Oceniając efektywność kosztową należy mieć na uwadze, że jeżeli istnieją potencjalne różnice między kosztem oficjalnym i rzeczywistym</p>

	komparatora dla którego wykazano efektywność kosztową w przypadku porównywalnych kosztów terapii na poziomie oficjalnym to mogą być one zaadresowane podczas negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną.
Rozdz. 5.4.3., str. 52, pierwszy akapit	W analizie weryfikacyjnej w sposób nieprawidłowy określono rozbieżność analizy ekonomicznej z zaakceptowanym projektem PL w zakresie możliwości ponownego włączenia do PL. Zgodnie z kryteriami przedmiotowego programu lekowego pacjent, <b>u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie</b> , może zostać ponownie włączony do PL, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby zdefiniowany jako wzrost PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku (przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 7), co zostało uwzględnione w modelu ekonomicznym poprzez modelowanie nawrotów choroby u pacjentów ze stwierdzoną adekwatną odpowiedzią na leczenie w momencie zakończenia leczenia w ramach PL. W modelu ekonomicznym nie uwzględniono natomiast ponownego włączenia pacjentów, u których zaprzestano podawania substancji czynnej z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu lub z powodu planowanej przerwy w leczeniu, ponieważ nie odnaleziono danych umożliwiających uwzględnienie tych dwóch sytuacji. Ponadto należy podkreślić, że z klinicznego punktu widzenia ponowne włączenie leczenia, które zostało odstawione ze względu na działania niepożądane, wydaje się mało prawdopodobne.
Rozdz. 5.5., str. 54, drugi akapit	W analizie weryfikacyjnej wyciągnięto błędne wnioski odnośnie wyników porównania SEC z INF. Wyjaśnienie powyżej w odniesieniu do uwagi dotyczącej Rozdz. 5.4.2., str. 52, pierwszy akapit.
Rozdz. 5.5., str. 54, czwarty akapit	Model ekonomiczny nie został dostosowany do wyodrębnienia postaci umiarkowanej i postaci ciężkiej łuszczycy plackowatej, ponieważ dla żadnego z leków nie odnaleziono danych pozwalających na dokonanie takiego podziału. Prawdopodobną przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, że nie istnieją obiektywne i powszechnie uznawane przez środowisko medyczne kryteria umożliwiające rozróżnienie pomiędzy łuszczycą umiarkowaną a ciężką.
Rozdz. 6.3., Tabela 42, str. 60–61, wiersz 4 (nie licząc nagłówka)	Zasady dotyczące naliczania kosztu metotreksatu zostały szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (rozdz. 3–4), a także w analizie wpływu na budżet (rozdz. 1.6 oraz rozdz. 2.11.2). Podsumowując, koszt metotreksatu naliczany jest, gdy pacjent nie może stosować leczenia biologicznego w ramach programu lekowego. Założono, iż od rozpoczęcia terapii biologicznej danym lekiem, pacjent może znaleźć się w czterech stanach: leczenie biologiczne, remisja, dyskontynuacja leczenia oraz zgon. Dla każdego cyklu od rozpoczęcia leczenia prawdopodobieństwa znalezienia się w danym stanie zostały przyjęte na podstawie analizy ekonomicznej. Dokładny opis założeń i sposobu szacowania tych prawdopodobieństw przedstawiono w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wartość kosztu leczenia ogólnego jest relatywnie niska w porównaniu do kosztów leczenia biologicznego i jej

	znaczenie dla podejmowania decyzji odnośnie refundacji analizowanego leku można uznać za marginalne.
Tabela 42, str. 60–61, wiersz 7 (nie licząc nagłówka)	Podana w AWA na str. 60 w tab. 42 liczba opakowań leku zużyta w pierwszym roku t. 2720 opakowań (wyznaczona przez analityków AOTMiT) jest zawyżona, gdyż została obliczona przy założeniu, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię lekiem Cosentyx w pierwszym roku refundacji odbędą cały 12-miesięczny cykl terapeutyczny, co oznacza, że wszyscy musieliby rozpocząć terapię w pierwszym dniu obowiązywania programu lekowego. W analizie wpływu na budżet przyjęto (zgodnie z danymi Zespołu koordynującego ds. Leczenia Biologicznego Łuszczycy Płackowatej), że pacjenci będą wchodzić do programu równomiernie w ciągu całego roku, a zatem przy założeniu, że w pierwszym roku rozpocznie terapię 160 osób, zużycie leku Cosentyx będzie wynosić 1477 opakowań, a nie jak to wskazano w AWA - 2720.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Brak uwag

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Brak uwag

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Brak uwag

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

?

5

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
	Brak uwag

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.