

Rekomendacja nr 41/2017

z dnia 30 czerwca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx
(sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-
strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, w ramach programu lekowego:
„Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia
stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w populacji chorych nie reagujących na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub przy ich nietolerancji.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest uzasadnione, w populacji chorych nie reagujących na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub przy ich nietolerancji.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanymi komparatorami wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie poprzez placebo pomiędzy sekukinumabem a inhibitorami TNF- α .

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej sugerują porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z inhibitorami TNF- α obecnie refundowanymi w ramach aktualnie prowadzonego programu leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Pomiędzy badaniem dotyczącym sekukinumabu a badaniami dotyczącymi komparatorów włączonych do przeprowadzonego porównania pośredniego istnieją różnice, które mogą skutkować wystąpieniem heterogeniczności klinicznej i metodologicznej. Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe, jednak wiarygodność wyników jest obniżona.

Należy także mieć na uwadze, że oceny sekukinumabu dokonano na podstawie danych z jednego badania randomizowanego, w którym porównywane populacje były niewielkie. Biorąc pod uwagę, że choroba ma charakter przewlekły dane na temat bezpieczeństwa pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu

Na podstawie dostępnych danych można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie sekukinumabu w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jednym inhibitorem TNF- α oraz o skuteczności sekukinumabu w populacji pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF- α (*naïve*), ale brak jest dowodów skuteczności stosowania sekukinumabu w populacji pacjentów po niepowodzeniu zastosowania więcej niż jednego inhibitora TNF- α , którą wnioskowany program lekowy także obejmuje.

Brak jest badań potwierdzających skuteczność iTNF- α zastosowanych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem IL-17, co jest istotne o tyle, że w proponowanym programie, w części dotyczącej możliwości zmiany terapii na inną, dopuszcza się zastosowanie maksymalnie 4 leków biologicznych, przy czym nie doprecyzowano w jakiej kolejności mogą być zastosowane poszczególne terapie.

Na możliwość stosowania sekukinumabu, jako leku kolejnego rzutu po zastosowaniu inhibitorów TNF- α , wskazują rekomendacje krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych.

Z punktu widzenia nawrotów choroby, kiedy pacjenci mogą być kilkakrotnie włączani do analizowanego programu lekowego, istotna wydaje się zawarta w Charakterystyce Produktu Lekowego informacja o niskiej immunogenności sekukinumabu. Może mieć to znaczenie w przypadku konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia sekukinumabem po nawrocie objawów choroby. Można zatem przypuszczać, że przy ponownym włączeniu pacjenta do programu jego odpowiedź na leczenie będzie porównywalna z wcześniejszą.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, po uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania komparatorów z grupy inhibitorów TNF-alfa z wyjątkiem stosowania certolizumabu pegol.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego, po uwzględnieniu proponowanego RSS przyniesie oszczędności dla budżetu płatnika w dwóch kolejnych latach funkcjonowania programu.

Zapisy zawarte we wnioskowanym programie lekowym mogą spowodować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci będą leczeni dłużej niż to wynika z zapisów programu, a ich populacja będzie większa. Tym samym trudno wskazać rzeczywisty wpływ na budżet objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej sugerujące porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z komparatorami wskazane wydaje się pogłębienie propozycji podziału ryzyka tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli wobec certolizumabu pegol.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, do wydawania pacjentom bezpłatnie.

Wnioskodawca proponuje cenę zbytu netto w wysokości [] i umieszczenie leku w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należy do grupy chorób reumatologicznych klasyfikowanych jako spondyloartropatie. ZZSK jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów z okresami samoistnych zaostrzeń i remisji, charakteryzującą się zapaleniem stawów krzyżowobiodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

ZZSK występuje w populacji z częstością 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5- 14/100 000, przy czym mężczyźni zapadają na tę chorobę 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych (w 80% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 r.ż.).

Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania takie jak skrobiawica, złamania kręgosłupa i inne zmiany narządowe. Dodatkowo, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

Obecna liczba chorych na ZZSK w Polsce, na podstawie różnych źródeł, szacowana jest na około 150 tys. osób.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje i wytyczne międzynarodowe oraz eksperci wskazują, że we wnioskowanym wskazaniu stosuje się: niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory TNF-alfa oraz sulfasalazynę lub metotreksat.

We wskazaniu leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ze środków publicznych finansowane są w Polsce:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne: celekoksyb, diklofenak, ketoprofen, meloksykam, naproksen;
- inhibitory TNF-alfa: adalimumabum, certolizumabum pegol, etanerceptum, golimumabum, infliximabum.

Wnioskodawca zwrócił się o objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. W ramach tego programu finansowane są aktualnie substancje: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab i certolizumab, i są one komparatorami dla wnioskowanej interwencji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Sekukinumab (Cosentyx) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). W konsekwencji

sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

Zarejestrowane wskazania do stosowania dla sekukinumabu obejmują leczenie:

- łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;
- aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;
- aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracyjnym: dotyczy leczenia w ramach programu lekowego aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

Do programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci:

- z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG;
- z aktywną i ciężką postacią choroby¹² (zgodnie z definicją zawartą w programie), udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
- z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Ponadto w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

¹ -wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, - ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, - ogólna ocena stanu choroby, dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

² BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), który składa się z 6 pytań; Inną skalą oceny aktywności choroby jest skala ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z inhibitorami TNF alfa analizę skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ogólnej oraz dodatkowo w populacji osób wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa (populacji *naïve*), przeprowadzono metodą porównania pośredniego z komparatorami: adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF), certolizumabem pegol (CET), z wykorzystaniem:

- 1 randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu (SEK) w porównaniu do placebo PLC:
 - Measure 2 – podwójnie zaślepienie badanie III fazy z hipotezą *superiority*, z niską oceną ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration; okres obserwacji: 16 tygodni; liczba pacjentów: SEK 150 mg: 72 osoby; PLC: 74; przed rozpoczęciem leczenia SEK ok. 40% pacjentów bez powodzenia stosowało inhibitory TNF-alfa;
- 5 badań dotyczących ADA (ATLAS, Hu 2012, Huang 2014, M03-606, Pedersen 2016) z niejasnym ryzykiem błędu systematycznego z wyjątkiem badania Hu 2012 gdzie było ono wysokie; liczebność populacji odpowiednio: 315, 82, 344, 46, 52; okres obserwacji: 12 tyg.;
- 6 badań dotyczących ETA (Barkham 2010, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, SPINE, Van der Heijde 2006) z niejasnym ryzykiem błędu systematycznego z wyjątkiem badań Davis 2003, Gorman 2002, gdzie było ono niskie; liczebność populacji odpowiednio: 40, 84, 277, 40, 82, 356; okres obserwacji odpowiednio: 24, 12, 12, 24, 16, 12 tyg.;
- 3 badania dotyczące GOL (Bao 2014, GO-RAISE, Tam 2014) z niskim ryzykiem błędu systematycznego bądź niejasnym (Bao 2014); liczebność populacji odpowiednio: 213, 356, 41 okres obserwacji odpowiednio: 24, 48, 52 tyg.;
- 3 badania dotyczące INF (ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005) - ryzyko błędu systematycznego niejasne (ASSERT), niskie (Braun 2002), wysokie (Marzo-Ortega 2005); liczebność populacji odpowiednio: 279, 70, 42 osób; okres obserwacji odpowiednio: 24, 12, 30 tyg.;
- 1 badanie dotyczące CER (RAPID-axSpA) - ryzyko błędu systematycznego niejasne; liczebność populacji 325; okres obserwacji: 24 tyg.

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie wskazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a komparatorami w populacji *naïve* (populacja, u której wcześniej nie stosowano inhibitorów TNF-alfa) pomiędzy grupami w:

- ocenie jakości życia w zakresie w zakresie:
 - zmiany wymiaru fizycznego jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 w porównaniu do stanu wyjściowego;
 - zmiany jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego, ocenianej według skali ASQoL;
- punktach końcowych związanych z przebiegiem choroby w zakresie:
 - ilorazu szans uzyskania przynajmniej 20% poprawy według skali ASAS w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory;
 - ilorazu szans uzyskania przynajmniej 40% poprawy według skali ASAS w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory;
 - zmiany aktywności choroby ocenianej w skali BASDAI w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory.

Istotne statystycznie różnice wyników pomiędzy grupami w populacji ogólnej na niekorzyść SEK wykazano dla porównania pośredniego SEK vs ADA:

- w zakresie zmiany aktywności choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym, ocenianej skalą ASDAS³ (12 tygodniowy okres obserwacji dla ADA) - MD⁴ (95% CI) 0,51 (0,03; 0,99);
- w ocenie zmiany aktywności choroby wykonanej przez pacjenta (24 tygodniowy okres obserwacji dla ADA), MD (95% CI) 25,45 (4,72; 46,18);

Brak jest istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej pomiędzy grupami:

- w ocenie jakości życia w zakresie:
 - zmiany wymiaru fizycznego jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 w porównaniu pośrednim SEK vs ADA, SEK vs ETA i SEK vs GOL - ocena jakości życia według skali SF-36 PCS⁵;
 - zmiany jakości życia ocenianej przy pomocy skali ASQoL⁶ w porównaniu pośrednim SEK vs ADA i SEK vs ETA;
- w punktach końcowych związanych z przebiegiem choroby w zakresie:
 - zakresie ilorazu szans uzyskania przynajmniej 20% poprawy według skali ASAS w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory - odpowiedź ASAS 20;
 - ilorazu szans uzyskania przynajmniej 40% poprawy według skali ASAS w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory - odpowiedź ASAS 40;
 - szanse uzyskania przynajmniej 50% poprawy choroby mierzonej w skali BASDAI w porównaniu pośrednim SEK vs ADA, ETA, GOL i CER - ocena aktywności choroby – BASDAI 50⁷;
 - zmiany aktywności choroby ocenianej w skali BASDAI w populacji ogólnej w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory - ocena aktywności choroby – BASDAI;
 - ilorazu szans uzyskania znacznej poprawy według skali ASDAS⁸ w porównaniu pośrednim SEK vs ETA i SEK vs GOL - zmniejszenie aktywności choroby według skali ASDAS;
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ilorazu szans uzyskania istotnej klinicznie poprawy według skali ASDAS w porównaniu pośrednim SEK vs ADA i SEK vs ETA - zmniejszenie aktywności choroby według skali ASDAS;

³ ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* uwzględnia: nasilenie bólu pleców, czas trwania sztywności porannej, ocenę aktywności choroby przez pacjenta oraz nasilenie bólu i obrzęków stawów obwodowych (wszystkie zmienne wyrażone w 10-punktowej skali numerycznej lub VAS 0– 100 mm) oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB); spadek wyniku ASDAS o co najmniej o 1,1 pkt oznacza klinicznie istotną poprawę, a o co najmniej 2 punkty – znaczną poprawę; im niższy wynik na skali ASDAS, tym niższa aktywność choroby: <1,3 – brak aktywności; 1,3-2,0 umiarkowana aktywność; 2,1–3,5 wysoka aktywność; >3,5 bardzo wysoka aktywność;

⁴ różnica średnich;

⁵ kwestionariusz SF-36 PCS (ang. *physical component score* – PCS) służy do oceny poziomu aktywności fizycznej. W tej komponentce kwestionariusza SF-36 ocenia się: ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból oraz ogólne postrzeganie zdrowia. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik to 103 punkty; im wyższy wskaźnik, tym bardziej pozytywna samoocena;

⁶ ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) jest to kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z ZZSK. Zawiera 18 pytań zamkniętych (odpowiedź „tak” – 1 punkt oraz „nie” – 0 punktów). Wynik zawiera się na skali od 0 do 18 (im wyższy tym wskazuje na gorszą jakość życia);

⁷ ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, przyjmuje wartość od 0 (choroba nieaktywna) do 10 (najbardziej aktywna postać). Obliczany jest na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. BASDAI 50 oznacza poprawę wyniku na skali BASDAI o przynajmniej 50%;

⁸ ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* uwzględnia: nasilenie bólu pleców, czas trwania sztywności porannej, ocenę aktywności choroby przez pacjenta oraz nasilenie bólu i obrzęków stawów obwodowych (wszystkie zmienne wyrażone w 10-punktowej skali numerycznej lub VAS 0– 100 mm) oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB); spadek wyniku ASDAS o co najmniej o 1,1 pkt oznacza klinicznie istotną poprawę, a o co najmniej 2 punkty – znaczną poprawę; im niższy wynik na skali ASDAS, tym niższa aktywność choroby: <1,3 – brak aktywności; 1,3-2,0 umiarkowana aktywność; 2,1–3,5 wysoka aktywność; >3,5 bardzo wysoka aktywność;

- oceny aktywności choroby – ASDAS⁹ w porównaniu pośrednim SEK vs ETA, SEK vs GOL i SEK vs CER;
- zmiany oceny całkowitego bólu kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory;
- oceny aktywności choroby przez pacjenta¹⁰ w porównaniu pośrednim SEK vs ADA (w krótkim horyzoncie – 12 tygodni dla ADA), SEK vs ETA, SEK vs GOL;
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w dłuższym, 24-tygodniowym horyzoncie czasowym dla porównania pośredniego SEK vs GOL i SEK vs ETA.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie wskazało brak istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej pomiędzy grupami w zakresie:

- szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównań pośrednich SEK vs komparatory;
- szansy wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu pośrednim SEK vs komparatory.

Porównanie pośrednie SEK vs komparatory iTNF-alfa oraz porównanie pomiędzy SEK, jak i komparatorami w porównaniu z PLC wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących punktów końcowych

- infekcji;
- zakażeń górnych dróg oddechowych;
- zapaleń nosogardła;
- bólu głowy;
- nudności;
- leukopenii;
- biegunki;
- infekcji wirusowych;
- neutropenii 3. i 4. Stopnia;
- choroba Crohna;
- bólu w nadbrzuszu;
- bólu w jamie ustnej, gardle i krtani.

W żadnym z badań nie odnotowano przypadków zgonu.

Z informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx wynika, że jedynym działaniem niepożądanym występującym bardzo często ($\geq 1/10$) jest infekcja górnych dróg oddechowych. Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa i biegunka. Działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) to: kandydoza jamy ustnej, grzybica stóp, zapalenie ucha zewnętrznego, neutropenia, zapalenie spojówek i pokrzywka.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cosentyx pacjenci powinni być najpierw poddani badaniom na zakażenie gruźlicą. Należy również zachować ostrożność podczas przepisywania leku pacjentom z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit.

Produkt leczniczy Cosentyx posiada kategorię dostępności Rpz, tj. dostępny jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Jego stosowanie wymaga specjalnego nadzoru lekarza, ponieważ może powodować ciężkie niepożądane działanie.

⁹ im niższy wynik na skali ASDAS, tym niższa aktywność choroby: $< 1,3$ – brak aktywności; 1,3-2,0 umiarkowana aktywność; 2,1-3,5 wysoka aktywność; $> 3,5$ bardzo wysoka aktywność;

¹⁰ ocena wykonywana na skali VAS 0-100, gdzie 0 to wynik najlepszy, a 100 najgorszy;

W bazie World Health Organization (WHO) odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Cosentyx z podziałem na typy. Powyżej tysiąca zgłoszeń odnotowano dla: zaburzeń ogólnych i stanów zapalnych w miejscu podania - 3198; zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – 2962; zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych – 1755; zakażeń i zarażeń pasożytniczych – 1554; zaburzeń żołądkowo-jelitowych – 1119.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami, porównanie wykonano w formie pośredniej przez wspólny komparator (placebo), co obniża jakość wyników oceny z uwagi na stwierdzone różnice pomiędzy badaniem dotyczącym SEK a badaniami dotyczącymi komparatorów (heterogeniczność kliniczna i metodologiczna), obejmujące np.:
 - populację (wcześniejsze leczenie pacjentów inhibitorami TNF-alfa);
 - definicje (odpowiedzi na leczenie, zróżnicowanie czasu dokonania wizyt monitorujących, aktywnej postaci choroby);
- liczba badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa SEK jest niewielka, podobnie jak liczebności populacji objętej obserwacją;
- istnieją rozbieżności między kryteriami włączenia w badaniach a kryteriami włączenia do programu lekowego:
 - w badaniu Measure 2, przed rozpoczęciem leczenia SEK ok. 40% pacjentów bez powodzenia stosowało inhibitory TNF-alfa; tymczasem projekt programu lekowego przewiduje włączenie terapii sekukinumabem po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych w dowolnej kolejności, tym samym w odmiennej linii leczenia niż 40% pacjentów badania Measure 2;
 - brak kryterium aktywnej i ciężkiej postaci choroby oraz wcześniejszego leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi bez zadowalającej odpowiedzi), co powoduje rozbieżność w opisie populacji docelowej w programie lekowym a populacji analizowanych badań klinicznych, która jest szersza;
 - w żadnym z włączonych badań, definicja aktywnej postaci choroby nie jest w pełni zgodna z zapisami programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci ZZSK (B.36)”;
- w badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem;
- brak jest badań dotyczących skuteczności praktycznej sekukinumabu.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych i skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego powodująca konieczność przeliczania wyników (np. zamiana skali 0-100 mm na 0-10 cm i *vice versa*) w celu ujednoczenia i możliwości przeprowadzenia metaanalizy;
- w badaniach dla komparatorów uwzględniono badania na populacji azjatyckiej, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki i ich przełożenie na efekty możliwe do uzyskania w populacji polskiej; Dodatkowo w jednym z badań oceniano skuteczność terapii skojarzonej INF +metotrexat vs PLC+metotrexat (Marzo Ortega 2005).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii w leczeniu ZZSK przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów dla porównania z inhibitorami TNF-alfa z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 72-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnej, monitorowania, kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania.

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantach:

- uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie sekukinumabu ([] zł) jest:
 - tańsze od stosowania ADA o [] zł, ETA o [] zł, INF o [] zł, GOL o [] zł oraz MIX¹¹ o [] zł;
 - droższe od stosowania CER o [] zł.
- bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie sekukinumabu (48 889 zł) jest:
 - tańsze od stosowania ADA o [] zł, ETA o [] zł, GOL o [] zł i MIX o [] zł;
 - droższe od stosowania INF o [] zł i CER o [] zł.

Analiza wrażliwości wskazuje, że przyjęcie alternatywnych parametrów w modelu nie zmienia wnioskowania z analizy:

- z uwzględnieniem wnioskowanego RSS w wariantach z zerowym dyskontowaniem kosztów i efektów oraz w wariantach przyjęcia prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w wysokości 54,25%;

¹¹ iloraz kosztu poszczególnych terapii inhibitorami TNF i ich udziału w rynku w okresie styczeń- czerwiec 2016.

- bez uwzględnienia RSS wyniki wskazują, że stosowanie sekukinumabu jest droższe od stosowania większości komparatorów za wyjątkiem adalimumabu dla wariantu przyjęcia prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w wysokości 54,25%;

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. testowano parametry dotyczące skuteczności, tj. odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK po 12 i 24 tygodniach. Koszt całkowity dla poszczególnych iTNF oraz dla SEK zawierał się w zakresie od -8% do +7% w stosunku do kosztu wyznaczonego w ramach analizy podstawowej.

Cena zbytu netto SEK wobec komparatorów przy przyjętym progu opłacalności wynosi:

- █████ zł wobec adalimumabu;
- █████ zł wobec etanerceptu;
- █████ zł wobec infliksymabu;
- █████ zł wobec golimumabu;
- █████ zł wobec certolizumabu;
- █████ zł wobec MIX.

Obliczenia własne Agencji

Agencja uwzględniając dane z komunikatu DGL za styczeń 2017 r. oraz koszt podania kolejnych dawek sekukinumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu, dodatkowo uwzględniła koszt wizyt ambulatoryjnych przy założeniu, że odbywają się w tym samym momencie, co wizyty monitorujące.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w wariantach:

- uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie sekukinumabu (█████ zł) jest:
 - tańsze od stosowania ADA o █████ zł, ETA o █████ zł, INF o █████ zł, GOL o █████ zł oraz MIX o █████ zł;
 - droższe od stosowania CER o █████ zł.
- bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie sekukinumabu (49 128) jest:
 - tańsze od stosowania ADA o █████ zł, GOL o █████ zł;
 - droższe od stosowania ETA o █████ zł, INF o █████ zł, CER o █████ zł i MIX o █████ zł.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny efektywności kosztowej.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- we wnioskowanym programie lekowym zawarto zapisy, które mogą skutkować niepewnością w szacowaniu populacji pacjentów do niego włączanych oraz wpływających na przedłużenie terapii; w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci będą leczeni dłużej niż to wynika parametrów uwzględnionych w modelu ekonomicznym; wszystko to będzie miało bezpośredni wpływ na koszty.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- brak jest danych z badań klinicznych dotyczących stosowania SEK, jako kolejnej linii leczenia u osób po niepowodzeniu terapii więcej niż jednym iTNF; W proponowanym programie *Kryteria i warunki zmiany terapii na inną* dopuszczają zastosowanie maksymalnie 4 leków biologicznych, przy czym nie doprecyzowano w jakiej kolejności mogą być zastosowane poszczególne terapie. Oznacza to, że sekukinumab można zastosować jako pierwszą, drugą, trzecią lub czwartą terapię;

- oraz brak badań potwierdzających skuteczność iTNF zastosowanych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem IL-17.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu oszacowano urzędową cenę zbytu leku Cosentyx w porównaniu do kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, którą jest certolizumab pegol.

Urzędowa cena zbytu sekukinumabu dla porównania z certolizumabem wynosi:

- [redacted] zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy oraz
- [redacted] na podstawie obliczeń własnych Agencji (zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale dot. analizy ekonomicznej).

Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto dla leku Cosentyx.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu objęcia refundacją wnioskowanej technologii na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty substancji czynnych, monitorowania, podania leku, koszty włączenia do programu.

Populacja docelowa pacjentów stosujących wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją w programie została oszacowana na 126 pacjentów w pierwszym roku analizy i 267 pacjentów w drugim roku analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem w wariantcie:

- z RSS wydatki zmniejszą się :
 - ok. [REDACTED], w pierwszym roku obowiązywania programu;
 - ok. [REDACTED] w drugim;
- bez RSS wydatki wzrosną:
 - ok. 41 tys. zł w pierwszym roku i
 - ok. 717 tys. zł w drugim roku obowiązywania programu.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji sekukinumabu:

w wariantcie minimalnym:

- z RSS nastąpi obniżenie wydatków NFZ:
 - o ok. [REDACTED] w pierwszym roku oraz
 - o ok. [REDACTED] w roku drugim.
- bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną:
 - o ok. 165 tys. zł w pierwszym roku oraz
 - o ok. 1,11 mln zł w drugim roku.

w wariantcie maksymalnym nastąpi obniżenie wydatków NFZ:

- z RSS:
 - ok. [REDACTED] w pierwszym roku oraz
 - o [REDACTED] w drugim;
- bez RSS:
 - ok. 159 tys. zł w pierwszym roku oraz
 - ok. 141 tys. zł w roku drugim.

Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając dane z komunikatu DGL za styczeń 2017 r. oraz koszt podania kolejnych dawek sekukinumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu, Agencja uzyskała następujące wyniki analizy wpływu na budżet płatnika podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem:

- w wariantcie z RSS wydatki zmniejszą się o ok.:
 - [REDACTED] zł w pierwszym roku,
 - [REDACTED] zł w drugim,
- w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok.:
 - 636 tys. zł w pierwszym roku,
 - 1,91 mln zł w drugim roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- założono przejęcie przez sekukinumab udziałów wszystkich inhibitorów TNF-alfa aktualnie refundowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego za wyjątkiem infliksimabu, ze względu na inną drogę podania infliksimabu; założono analogicznie przejęcie, jakie przebiegało dla golimumabu w pierwszych dwóch latach refundacji; nie ma jednak pewności, że kolejna opcja terapeutyczna będzie z taką samą dynamiką przejmowała rynek jak golimumab; rzeczywisty udział sekukinumabu w rynku może być większy niż oszacowany przez wnioskodawcę, ze względu, że stanowi on nową opcję terapeutyczną o odmienny mechanizmie działania od inhibitorów TNF-alfa
- oszacowanie populacji docelowej dotyczy populacji pacjentów tzw. aktywnie leczonych w ramach rozważanego programu lekowego oraz mogących być ponownie włączonych do programu, z powodu nowej opcji terapeutycznej, którą stanowi wnioskowana technologia;

trzeba mieć na uwadze, że wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej do przedmiotowego programu może spowodować większy niż zakładany wzrost populacji docelowej, u której sekukinumab mógłby być stosowany, ze względu na inny mechanizm działania od pozostałych leków w programie;

- ograniczenia opisane w ocenie ekonomicznej mają zastosowanie również w ocenie wpływu na budżet.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Jako możliwe źródła oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w omawianym wskazaniu, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiednika dla rytuksymabu (różnica pomiędzy oszczędnościami a kosztami inkrementalnymi), które wnioskodawca szacuje:

- w wariantcie podstawowym na:
 - 11 807 029 zł w pierwszym roku i 11 683 678 zł w drugim roku;
- w wariantcie minimalnym na:
 - 11 131 342 zł w pierwszym roku i 10 734 011 zł w drugim roku.

Oszacowana przez wnioskodawcę kwota oszczędności wynikających z wprowadzenia do refundacji odpowiedników rytuksymabu wystarcza na pokrycie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją sekukinumabu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS polega na

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej sugerujące porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z komparatorami wskazane wydaje się pogłębienie RSS tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli dla certolizumabu pegol.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w dziedzinie reumatologii, należy zwrócić uwagę na punkt 6. ppkt 6 programu lekowego B.36, zgodnie z którym „pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których aktywne zmiany nadal są obecne tylko w MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo jak leczenie jest skuteczne i dobrze

tolerowane”. W ChPL i zaleceniach ASAS/EULAR 2016, wymienia się infliksymab i inhibitor IL-17 jako dwa leki, które nie mają rejestracji lub wystarczającej ilości badań, aby je zalecić w nieradiologicznej postaci spondyloartropatii zapalnej. W związku z powyższym zmiana leku powinna być w tej grupie pacjentów możliwa, lecz nie na infliksymab, ani na lek z grupy inhibitorów IL-17 (do których należy preparat Cosentyx).

Kolejny ekspert kliniczny wskazuje, że u chorych z bardzo aktywną postacią ZZSK czas leczenia 18 miesięcy może być za krótki. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powinno się stosować terapię lekiem biologicznym dłużej w celu uzyskania trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby. Treść wnioskowanego programu lekowego umożliwi dłuższe leczenie w takich przypadkach^{12,13}.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Spośród odnalezionych rekomendacji jedynie najnowsze rekomendacje rekomendują stosowanie sekukinumabu, o ile wcześniej zawiodły inne terapie, przede wszystkim lekami NLPZ:

- Zespół polskich naukowców 2016 - w przypadku braku skuteczności leczenia NLPZ, lekami przeciwbólowymi, u chorych z zajęciem stawów obwodowych – sulfasalazyną lub metotreksatem oraz miejscowym stosowaniem glikokortykosteroidów, i przy utrzymującej się wysokiej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF. Zespół wskazuje, że w styczniu 2016 r. Europejska Agencja Leków zaaprobowała do leczenia chorych na aktywne ZZSK nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne lek biologiczny o innym mechanizmie działania (inhibitor interleukiny 17A) Cosentyx – sekukinumab;
- National Institute for Clinical Excellence (NICE 2017) - jako pierwszą linię terapii ZZSK rekomenduje leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Terapia biologiczna (inhibitory TNF-alfa) jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ (min. 2 różne leki z tej grupy). Jeżeli te terapie nie przyniosą skutku, w dalszej kolejności rekomendowany jest sekukinumab. Leczenie sekukinumabem powinno być ocenione po 16 tygodniach i kontynuowane jedynie w przypadku wyraźnej poprawy stanu zdrowia;
- The Assessment of SpondyloArthritis international Society/European League Against Rheumatism ASAS/EULAR 2016 (Europa) – wskazuje, że w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jednym TNF- α , można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF- α , lub terapii IL-17;
- Prescrire 2017 - Sekukinumab jest dopuszczony w leczeniu ZZSK, natomiast nie ma dowodów aby dawał on lepsze efekty kliniczne niż inhibitory TNF-alfa.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych, z których wszystkie były pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na konieczność stosowania konwencjonalnych terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i inhibitorami TNF-alfa zanim zastosuje się leczenie sekukinumabem:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE 2016) rekomenduje sekukinumab w leczeniu dorosłych pacjentów z ZZSK, u których nie przyniosły skutku terapie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami TNF-alfa. Leczenie powinno być ocenione po 16 tygodniach i kontynuowane jedynie w przypadku, gdy terapia zaczyna przynosić skutek. Warunkiem rekomendacji jest również dostarczenie leku z ustaloną zniżką;
- Haute Autorité De Santé (HAS 2016) dopuszcza sekukinumab (Cosentyx), jako lek trzeciego rzutu u pacjentów u których nie zadziałały terapie NLPZ i inhibitorami TNF-alfa; wskazuje też

¹² „Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych” – cytata z zapisów programu;

¹³ „Pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane” - cytata z zapisów programu;

na brak badań potwierdzających wyraźne kliniczne korzyści w porównaniu z terapią inhibitorami TNF-alfa;

- Scottish Medicines Consortium (SMC 2016) rekomenduje sekukinumab (Cosentyx) w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku konwencjonalne terapie;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2016) rekomenduje sekukinumab (Cosentyx) w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami TNF-alfa.
- The Canadian Drug Expert Committee (CDEC 2016) rekomenduje sekukinumab w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których konwencjonalne terapie nie przyniosły spodziewanego skutku, pod warunkiem, że roczny koszt leczenia ZZSK z użyciem sekukinumabu nie przekroczy rocznego kosztu najtańszej biologicznej terapii ZZSK;
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2016) rekomenduje stosowanie sekukinumabu (Cosentyx) u pacjentów dorosłych przy leczeniu ZZSK o ile terapie konwencjonalne nie przyniosły zamierzonego skutku; zauważyła też, że nie udowodniono dodatkowych klinicznych korzyści w porównaniu z terapią inhibitorami TNF-alfa;
- Australian Government Department of Health AGDH 2016 rekomenduje stosowanie sekukinumabu (Cosentyx) u pacjentów dorosłych z aktywną postacią ZZSK; ogólny stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu sekukinumabu u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywnością ZZSK jest korzystny;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2015) rekomenduje sekukinumab (Cosentyx) w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami TNF-alfa.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cosentyx jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Z krajów o zbliżonym PKB do Polski wnioskowany lek refundowany jest w 100% w Grecji, Portugalii i na Słowacji. W Holandii i Norwegii finansowanie Cosentyxu jest ograniczone do warunków szpitalnych. W żadnym z krajów, w których lek jest refundowany nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.668.2016.3.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832, we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) kod EAN: 5909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) kod EAN: 5909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Analiza weryfikacyjna OT.4351.13.2017.