



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cosentyx (sekukinumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.14.2017

Data ukończenia: 14.06.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	ocena odpowiedzi wg kryteriów <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	adalimumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	European Medicines Agency
ETA	etanercept
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ-DI	ocena stanu zdrowia wg <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IFX	infliksymab
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
LEI	skala oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i>)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>)
MTX	metotreksat
N/A	nie dotyczy (ang. <i>Not Applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat for an additional Beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat for an additional Harmful outcome</i>)
OB (ESR)	szybkość opadania krwinek (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PASI	skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PLA	placebo
poz.	pozytywna
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>Per Protocol</i>)

PsA	łuszczykowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SEK	sekukinumab
SF36-PCS	kwestionariusz SF-36, poziom aktywności fizycznej (ang. <i>Physical Component Summary</i>);
SSZ	sulfasalazyna
UPL	Uzgodniony program lekowy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [data dostępu 28.04.2017 r.]

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.4. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.1.5. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	26
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	28
4.1.7. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	31
4.1.7.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.1.7.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.1.8. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu	54
4.1.9. Informacje na podstawie innych źródeł	55
4.1.9.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	55
4.2. Komentarz Agencji	56

5. Ocena analizy ekonomicznej	58
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	58
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	58
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	59
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	62
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2. Wyniki analizy progowej	63
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	66
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	67
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	71
5.4. Komentarz Agencji	72
6. Ocena analizy wpływu na budżet	73
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	73
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	73
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	74
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	76
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	77
6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy	78
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	80
6.4. Komentarz Agencji	80
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę	81
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	83
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	86
11.1. Opinie ekspertów klinicznych	86
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	86
Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od przedstawiciela organizacji reprezentujących pacjentów.	86
12. Kluczowe informacje i wnioski	87
13. Źródła	91
14. Załączniki	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.04.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.669.2016.4.JT

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832;
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.,
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.04.2017 PLA.4600.669.2016.4.JT (data wpływu do AOTMiT 12.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml (2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze), kod EAN 5909991203832

w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 28.04.2017 r. OT.4351.14.2017.TT.KSM.MR.3. Wnioskodawca przekazał Agencji uzupełnienia pismem z dnia 19.05.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, październik 2016.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, październik 2016.
- Analiza minimalizacji kosztów dla Cosentyx (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, październik 2016.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, październik 2016.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, październik 2016.

Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cosentyx zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 19.05.2017 r.

- Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych, [REDACTED], Warszawa, maj 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz Wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
Analiza ekonomiczna	
Analiza podstawowa zawiera niewłaściwe założenia (§ 5. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie należy ocenić w 3 miesiącu choroby dla terapii inhibitorem TNF alfa oraz w 4 miesiącu dla terapii sekukinumabu i ponownie odpowiednio w 6 i 7 miesiącu terapii, z jednoczesnym uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z uzgodnionego programu	Przedstawiony przez Wnioskodawcę model jest częściowo dopasowany do uzgodnionego programu lekowego. Patrz rozdział 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy „Struktura modelu”

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
lekowego, tj. pkt. 5. ppkt. 1 – 3. Natomiast w modelu przedłożonym przez Wnioskodawcę prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi i prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby oszacowano na podstawie projektu programu lekowego załączonego do wniosku refundacyjnego.	
Analiza wpływu na budżet	
Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorami.	Patrz rozdział „6.4.1. Ocena modelu Wnioskodawcy”

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml (2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze), kod EAN 5909991203832.
Kod ATC	L04AC10 (Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
Substancja czynna	Sekukinumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”
Dawkowanie	U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczyką plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2. i 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.
Droga podania	We wstrzyknięciu podskórnym
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczyce plackowatej.

Źródło: ChPL Cosentyx

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	15.01.2015 r., EMA (urząd wydający pozwolenie)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Łuszczyca plackowata</u> Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczyki plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. <u>Łuszczykowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca. <u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: ChPL Cosentyx

3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cosentyx we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Do tej pory produkt leczniczy Cosentyx był oceniany przez Agencję w 2016 r. we wskazaniu „Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego”. Dla powyższego wskazania Agencja uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu (Tab. poniżej).

Tabela 4 Wcześniejsze stanowiska AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Cosentyx

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Wnioskowane wskazanie: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832, we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...)Podsumowując, dowody naukowe wskazują na wysoką efektywność kliniczną wnioskowanej technologii w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (etanercepsem, adalimumabem i ustekinumabem) u pacjentów z łuszczycą o ciężkim nasileniu. Równocześnie efektywność sekukinumabu jest nieco mniejsza niż infliksimabu. Rada zwraca uwagę, że poza infl ksimumabem, pozostałe komparatory stosowane są w Polsce u pacjentów z większym, niż we wnioskowanym wskazaniu, nasileniem choroby (PASI>18). Ponadto minimalna wartość PASI (>10) umożliwiająca włączenie sekukinumabu nie jest zgodna z wartością stosowaną w badaniach klinicznych z sekukinumabem, gdzie kryterium włączenia do badań było PASI>12. Czas trwania leczenia proponowany w programie wynosi 96 tygodni, przy braku porównawczych danych klinicznych pochodzących z badań trwających dłużej niż 52 tygodnie. Biorąc uwagę powyższe dane oraz brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w porównaniu do większości komparatorów Rada uważa za niezasadne finansowanie sekukinumabu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (...).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Analiza kliniczna została przeprowadzona względem 4 komparatorów w ramach porównania bezpośredniego i pośredniego. Bezpośrednie porównanie sekukinumabu z etanercepsem i ustekinumabem wykazało istotnie statystyczną wyższość sekukinumabu. Natomiast w odniesieniu do porównia pośredniego wyższość wykazano jedynie w stosunku do adalimumabu. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie wnioskowanego wskazania (..) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksimab. Jednocześnie w zakresie porównani pośredniego pomiędzy sekukinumabem a infliksimabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem. (...) Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem).</p>

3.1.1.3. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.1.4. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”
1. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji AMPT przez zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa NFZ. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie Zespołu Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto gdy jest to zaznaczone w programie, udział pacjenta może wymagać indywidualnej zgody Zespołu o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby,</p> <p>c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS</p> <p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej:</p> <p>a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego I-go lub II-go stopnia – 1 pkt,</p> <p>b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</p> <p>c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</p> <p>d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</p> <p>e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.</p> <p>4) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmiany leczenia w tym okresie. Aktywną postacią obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:</p> <p>1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalenie zmienionych przyszczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podeszwy - potwierdzone w badaniu USG lub MR) co najmniej 5 łącznie- w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz - liczba tkliwych stawów i/lub przyszczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podeszwy - potwierdzone w badaniu USG lub MR) co najmniej 5 łącznie- w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), 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. <p>Albo</p> <p>2) wg DAS 28</p> <ul style="list-style-type: none"> -wartość DAS28-większa niż 5,1 <p>Albo</p> <p>3) wg DAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość większa niż 3,7. <p>4) u pacjentów z aktywną i ciężką postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów (nie dotyczy terapii sekukinumbabem)</p> <ul style="list-style-type: none"> -PASI większe niż 10 oraz -DLQI większe niż 10 oraz -BSA większe niż 10 oraz <p>Program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniętych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt4a)1;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) – pacjenci z zajęciem stawów krzyżowo – biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich, poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> -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, określone w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku obwodowej ŁZS – utrzymanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunoid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łącznej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego podania glikokortykosteroidów:</p> <p>b) w przypadku osiowej postaci utrzymanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych 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.</p> <p>7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń zgodnie z ChPL którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.
3. Adekwatna odpowiedź na leczenie	<p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS :</p> <p>a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedna jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, - po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, <p>b) wg DAS 28 lub DAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 ≤ 5,1 albo DAS ≤ 3,7, - po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 ≤ 3,2 albo DAS ≤ 2,4 ; <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS :</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI ≥ 50% lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub ≥ 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS < 1,3.</p>
4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	<p>1) Zmiana terapii na leczenie inną: wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowany inhibitor TNF alfa zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. <p>2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p>
5. Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</p> <p>3) utrzymywanie się przez okres 11 -15 miesięcy niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego;</p> <p>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p>
6. Czas leczenia w programie	<p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 7 niniejszego programu.</p> <p>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>5) 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 w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNFα lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNFα lub 7 miesiącach terapii sekulinumbabem nie jest możliwe.</p>
7. Kryteria ponownego włączenia do programu	<p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do programu, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p> <p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>

3.1.1.5. Ocena analityków Agencji

Analizy Wnioskodawcy odpowiadają zarówno wnioskowanej populacji, jak i wnioskowanej technologii lekowej. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniowych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby [Szczeklik 2013].

Wprowadzona w 1973 roku przez Molla i Wrighta klasyfikacja łuszczycy stawowej stosowana jest do dzisiaj. W ramach powyższej klasyfikacji wyróżnia się następujące postacie choroby [Moll 1973]:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Wszystkie wymienione powyżej odmiany mogą się na siebie nakładać, dlatego też w 1994 roku zaproponowano podział łuszczycy stawowej na trzy podstawowe postacie [Veale 1994]:

- z asymetrycznym zajęciem pojedynczych stawów;
- z symetrycznym zajęciem wielu stawów, w tym dystalnych międzypaliczkowych i stawów kręgosłupa, prowadzącym często do zmian zniekształcających;
- postać o dominujących zmianach w kręgosłupie z możliwością zajęcia pojedynczych stawów mniejszych.

Epidemiologia

Ocenia się, że łuszczycyca dotyka około 2% populacji, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% tej grupy chorych. ŁZS w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem postaci z zajęciem stawów kręgosłupa, która znacznie częściej spotykana jest wśród mężczyzn (3 razy częściej) [Szczeklik 2013]. Początek choroby przypada zwykle między 20. a 50. r.ż., choć zdarza się także postać młodzieńcza. Uważa się także, że ŁZS u pacjentów z łuszczycą często pozostaje niezdiagnozowane [Stolwijk 2012].

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii (jedno z dwóch badań określających zapadalność w Finlandii [Savolainen 2003]). Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia (inne badanie niż cytowane wcześniej) wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określa trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999 [Stolwijk 2012, Wilson 2009, Hanova 2010, Kaipiainen-Seppanen 1996, Shbeeb 2000, Soderlin 2002, Alamanos 2003, Soriano 2011].

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech [Stolwijk 2012]. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07% [Soriano 2011], w Ameryce Północnej wynosiła 0,16% [Wilson 2009] (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych na temat chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej [Stolwijk 2012].

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia ZZSK). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys. [Szczeklik 2013].

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP,

niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności; w innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia [Szczeklik 2013].

Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze są objawy stawowe [Bruhl 1987]. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci [McGonagle 1999]. Przewlekłe ŁZS prowadzi do inwalidztwa ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu ciała, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. Obserwuje się także zwiększone o 60% ryzyko zgonu u chorych na ŁZS w porównaniu z populacją ogólną [Wong 1997].

Na podstawie obecności takich czynników, jak zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców kielbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką – patrz tabela poniżej [Sokolik 2015].

Tabela 7. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby [Sokolik 2015]

Postać ŁZS		
Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie < 5 stawów obwodowych; • niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym; • brak upośledzenia sprawności; • minimalna wartość wskaźnika jakości życia; • dość dobra subiektywna ocena chorego; • powierzchnia chorobowo zmienionej skóry <5, PASI <5 lub brak objawów ze strony skóry; • łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności; • objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgniastych; • objawy <i>dactylitis</i> bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • umiarkowane pogorszenie sprawności; • zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI >4; • objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności; • objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca. 	<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • nasilone zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • znaczna niesprawność; • zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry >10; PASI >10; • brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa; • pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgniastych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w więcej niż dwóch miejscach; • objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia.

Rozpoznanie i diagnostyka

Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach [Stanisławska-Biernat 2012]:

- łuszczycza stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.);
- typowe zmiany łuszczycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.);
- ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.);

- dactylitis (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kiełbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.);
- cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnego odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt.).

Kryteria wg Bennetta

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta [Helliwell 2005]:

- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- kryteria dodatkowe:
 - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
 - obecność dactylitis;
 - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
 - nieobecność guzków reumatoidalnych;
 - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
 - nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
 - obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne (przynajmniej dwa z wymienionych muszą być spełnione) [Szczeklik 2013].

Badania pomocnicze

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego [Stanisławska-Biernat 2012, Szczeklik 2013].

Leczenie ŁZS

Celem leczenia ŁZS jest zahamowanie postępu choroby i umożliwienie normalnego funkcjonowania. Chociaż nie zawsze jest możliwe osiągnięcie pełnej remisji (czyli stanu, gdy nie ma żadnych cech obecności choroby), coraz częściej można utrzymać jej aktywność na małym poziomie.

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to:

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne** – u wielu osób wystarczają do opanowania objawów zapalenia stawów, natomiast nie wpływają na zmiany skórne (rzadko mogą spowodować ich pogorszenie – trzeba wtedy zastosować inny preparat); w okresie zaostrzenia choroby stosuje się je codziennie w odpowiednio dużej dawce, razem z posiłkiem; należy pamiętać o przeciwwskazaniach do ich stosowania (takich jak choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa) oraz możliwych działaniach niepożądanych.
- **glikokortykosteroidy** – w łuszczycowym zapaleniu stawów podaje się je głównie do wnętrza zajętego stawu, tak aby skutecznie zmniejszyć objawy zapalenia
- **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**
 - ✓ metotreksat – jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne; lek ten podaje się raz w tygodniu – doustnie, podskórnie lub domięśniowo; przy jego stosowaniu stosuje się suplementację kwasu foliowego,
 - ✓ inne leki, takie jak: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid
- **leki biologiczne** – stosunkowo nowa grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy z powodzeniem stosuje się kilka preparatów (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), a w trakcie badań klinicznych jest wiele nowych substancji; leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów oceniane za pomocą badań obrazowych; zmniejszeniu ulegają również

objawy choroby w obrębie skóry oraz oczu; ich zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, opornej na inne leki.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczebności poszczególnych populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym, oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 02.06.2017 r. znak: DGL.036.39.2017.2017.28919.PD

Tabela 8. Liczebność populacji w poszczególnych latach leczonych substancjami czynnymi z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L40.5, M07.1, M07.2, M07.3 na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	Łącznie
Adalimumab	483	556	631	742	934
Etanercept	159	205	231	246	308
Golimumab	0	42	131	204	220
Infl ksymb	35	43	40	52	76
Suma (unikalne numery PESEL)	664	831	992	1196	1388

Ze względu na refundację certolizumabu od 2017 r. nie był on uwzględniony w danych NFZ za lata 2013-2016.

Eksperti kliniczni

Tabela 9. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów

Ekspert	Liczba pacjentów	Źródło oszacowań
Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	1000-1500 osób. Rocznie obserwuje się ok 100-150 nowych zachorowań. Szacuję, że rocznie leczonych będzie tą technologią ok. 50-100 nowych osób. Docelowo (w okresie min. 5lat) liczba ta będzie wynosić ok 500 osób.	Oszacowanie własne
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	1/6- lub znacznie mniej chorych kwalifikujących się do terapii z powodu agresywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów	Oszacowanie własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy informacji naukowej PubMed i Embase (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: psoriatic arthritis, psoriasis arthritis i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)
- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Trip DataBase www.tripdatabase.com
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- National Health and Medical Research Council <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ <http://www.ahrq.gov>
- The Royal Australian College of General Practitioners <http://www.racgp.org.au/>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH <http://www.cadth.ca/>
- European League Against Rheumatism (EULAR) <http://www.eular.org/>

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) <http://www.ptderm.pl/>
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) <http://www.grappanetwork.org/>
- Spanish Society of Rheumatology <http://www.ser.es/>
- British Society for Rheumatology (BSR) <http://www.rheumatology.org.uk/>
- American Academy of Dermatology (AAD) <https://www.aad.org/>
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) <https://www.eadv.org/>
- European Dermatology Forum (EDF) <http://www.euroderm.org/edf/>
- International League of Dermatological Societies (ILDS) <http://web.ilds.org/>
- British Association of Dermatologists (BAD) <http://www.bad.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.05.2017 r. oraz 08.05.2017 r. Do przeglądu włączono publikacje w języku polskim lub angielskim z ostatnich 5 lat. Ponadto uwzględniono wytyczne kliniczne odnalezione przy poprzednich ocenach leków stosowanych w leczeniu ŁZS przez Agencję. Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2010 (Polska)</p>	<p>Wytyczne wymieniają cztery leki biologiczne: infliksymab, etanercept, adalimumab oraz ustekinumab.</p> <p>W przypadku ŁZS terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością ≥ 3 bolesnych i ≥ 3 obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej 2. przeciwreumatycznych LMPCh podawanych w monoterapii lub politerapii.</p> <p>Nie rekomenduje się żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzję tę lekarz podejmuje sam, w zależności od indywidualnego przypadku i uwzględniając dane z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p> <p>Źródło finansowanie: brak danych</p>
<p>EULAR 2015 (Europa)</p>	<p>Wytyczne pozycjonują sekukinumab wraz z ustekinumabem, jako opcję terapeutyczną, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów obwodowych i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh, u których terapia inhibitorem TNF-α nie jest wskazana.</p> <p>U pacjentów z ŁZS stosuje się NLPZ, aby zmniejszyć oznaki i objawy mięśniowo-szkieletowe (stopień A).</p> <p>U chorych z <u>obwodowym zapaleniem stawów</u>, szczególnie z wieloma obrzękniętymi stawami, zapaleniem obecnym ze strukturalnymi uszkodzeniami, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, powinny być rozważone we wczesnym stadium choroby konwencjonalne syntetyczne LMPCh; u osób z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat (stopień B).</p> <p>Miejskowe iniekcje gl kokortykosteroidów powinny być rozważone jako terapia wspomagająca w ŁZS; ogólnie podawane glikokortykosteroidy mogą być stosowane z ostrożnością w najniższych, skutecznych dawkach (stopień C).</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów obwodowych i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinna zostać rozpoczęta terapia biologicznymi LMPCh, najczęściej inhibitorem TNF-α (stopień B); • u których stosowanie inhibitorów TNF-α nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny LMPCh ukierunkowany na szlak IL12/23 (np. ustekinumab) lub IL17 (np. sekukinumab) (stopień B); • u których stosowanie biologicznych LMPCh nie jest odpowiednie, można rozważyć stosowanie syntetycznego LMPCh, taki jak inhibitor PDE-4 (roflumilast) (stopień B). <p>U pacjentów z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien (<i>enthesitis</i>) i/lub zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, powinno się rozważyć biologiczny LMPCh, którym wg aktualnej praktyki jest inhibitorem TNF-α (stopień B).</p> <p>U pacjentów z aktywną <u>chorobą dominującą osiowo</u>, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ, powinno się rozważyć terapię biologicznym LMPCh, którym wg aktualnej praktyki jest inhibitorem TNF-α (stopień B).</p> <p>U osób, którzy nie wykazali właściwej odpowiedzi na leczenie biologiczne LMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny biologiczny LMPCh, w tym zmianę pomiędzy inhibitorami TNF-α (stopień B).</p> <p>Źródło finansowania: EULAR (grant CLI079)</p>
<p>GRAPPA 2015 (Międzynarodowa)</p>	<p>Wytyczne wymieniają sekukinumab oraz ustekinumab, jako leki z grupy inhibitorów IL-17. Autorzy wytycznych zalecają warunkowe użycie tej klasy leków w określonych stanach klinicznych, ze względu na fakt, iż podczas tworzenia rekomendacji, dane na temat ich skuteczności i bezpieczeństwa z badań fazy III były dostępne wyłącznie w postaci abstraktów.</p> <p>W <u>obwodowym ŁZS</u> warunkowo zaleca się do stosowania NLPZ (w celu poprawy objawów choroby, ale z ostrożnością ze względu na ich potencjalne działania niepożądane), kortykosteroidy systemowe lub dostawowe w najmniejszych, skutecznych dawkach i przez krótki okres (aby zminimalizować działania niepożądane, w tym zaostrzenia łuszczycy, po wycofaniu leczenia).</p>

	<p>U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh rekomenduje się zarówno LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna; cyklosporyna nie jest zalecana ze względu na skąpe dane o jej skuteczności i profil bezpieczeństwa), jak i inhibitory TNF-α. W wielu przypadkach LMPCh mogą być zastosowane jako pierwsze, ale należy zwrócić uwagę na wczesną eskalację terapii, szczególnie u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (wzrost poziomu markerów zapalnych, duża liczba stawów z aktywną chorobą).</p> <p>U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh warunkowo zaleca się stosowanie inhibitora PDE-4 (apremilast). Po niepowodzeniu leczenia LMPCh rekomenduje się inhibitor PDE-4 lub leki biologiczne (w tym inhibitory TNF-α i inhibitor IL-12/23), a warunkowo – inhibitor IL-17. W przypadku niepowodzenia leku biologicznego z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny z tej samej klasy lub lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>U pacjentów z <u>objawami osiowymi</u>, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, fizjoterapię i iniekcje do stawu krzyżowo-biodrowego (w razie potrzeby) zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami TNF-α. NLPZ są warunkowo zalecane, zazwyczaj jako uzupełnienie dalszego leczenia u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na inhibitory TNF-α. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-α warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny lub inhibitor IL-12/23.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23 a warunkowo: NLPZ, fizjoterapię, iniekcje kortykosteroidów (z zachowaniem szczególnej ostrożności), inhibitor PDE4 lub inhibitor IL-17. Z powodu braku skuteczności nie zaleca się w tej grupie pacjentów LMPCh.</p> <p>U chorych z ŁZS i zapaleniem palców zaleca się: inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab), a warunkowo: iniekcje kortykosteroidów, LMPCh, etanercept, inhibitory IL-12/23, inhibitor IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i chorobą skóry zaleca się: leki miejscowe, fototerapię, LMPCh, inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, inhibitor IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p>U pacjentów z ŁZS z zajęciem paznokci zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, a warunkowo: leki miejscowe, terapie proceduralne, LMPCh, inhibitor IL-17, inhibitory PDE4.</p> <p>Źródło finansowanie: GRAPPA (Stowarzyszenie otrzymuje finansowanie od: AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, UCB, Covagen i Crescendo jako Innovation Partners)</p>
<p>EDF 2015 (Europa)</p>	<p>Wytyczne jako leki biologiczne wymieniają: adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, infliksymab oraz ustekinumab.</p> <p>U pacjentów z objawami ze strony stawów, po niepowodzeniu terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (zwiększone stężenie markerów stanu zapalnego, zmiany destrukcyjne stawów), zaleca się wczesne rozpoczęcie terapii syntetycznymi LMPCh, aby zapobiec progresji choroby i destrukcji stawów.</p> <p>Pacjentom, u których występuje niedostateczna odpowiedź na leczenie syntetycznymi LMPCh, zaleca się zastosowanie biologicznego leku modyfikującego przebieg choroby w skojarzeniu z syntetycznym LMPCh lub w monoterapii.</p> <p>Nie zaleca się monoterapii syntetycznymi LMPCh w przypadku postaci osiowej lub ŁZS z objawami z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdyż terapia ta nie jest skuteczna.</p>
<p>PSR 2015 Portugalia</p>	<p>Wytyczne jako leki biologiczne wymieniają: adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, infliksymab oraz ustekinumab.</p> <p>Osoby z aktywnym, obwodowym ŁZS powinny być rozważone jako kandydaci do leczenia biologicznego kiedy ≥ 5 obrzękniętych stawów (z 66 możliwych) występuje w dwóch oddzielnych pomiarach, w odstępach ≥ 1 miesiąc. U pacjenta z jednym/ki koma zapaleniami stawów (1-4 obrzęknięte stawy) decyzja o leczeniu biologicznym pacjenta powinna być podjęta indywidualnie, wg opinii reumatologa, biorąc pod uwagę ciężkość choroby i obecność złych czynników prognostycznych.</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana w leczeniu aktywnego <u>obwodowego ŁZS</u>, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ≥ 1 klasyczny, syntetyczny LMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez ≥ 3 miesiące w standardowej dawce docelowej, o ile nie wystąpi nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazanie. W przypadku braku złych czynników prognostycznych, może być rozważony drugi klasyczny, syntetyczny LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna) lub ich skojarzenie, z powtórzną oceną po 3 dodatkowych miesiącach terapii. W przypadku jednego/kilku zapaleń stawów powinno się także stosować dostawowo kortykosteroidy.</p> <p>Osoby z aktywnym, <u>osiowym ŁZS</u> są kandydatami do leczenia biologicznego, kiedy BASDAI ≥ 4 lub ASDAS ≥ 2.1, w dwóch oddzielnych pomiarach, wykonanych w ≥ 1 miesięcznych odstępach i przy pozytywnej opinii reumatologa.</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (≥ 3 miesiące) aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) i miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów (gdy dotyczy, a nie ma przeciwwskazań).</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (≥ 3 miesiące) aktywnym zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) i klasyczne, syntetyczne LMPCh i ≥ 2 miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, gdy dotyczy.</p>
<p>SER 2015 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne jako rekomendowane leki biologiczne wymieniają inhibitory TNF-α.</p> <p>U pacjentów z obwodową postacią ŁZS zaleca się rozpoczęcie terapii farmakologicznej jak najszybciej (stopień D).</p> <p>Monoterapia lekami biologicznymi wykazała większą skuteczność niż LMPCh lub placebo, u pacjentów, u których ŁZS manifestuje się jako: postać osiowa, zapalenie przyczepów ścięgniastych, dactylitis lub zapalenie</p>

	<p>błony naczyniowej (stopień D).</p> <p>Tradycyjne LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) rekomendowane są jako pierwsza linia terapii w obwodowej postaci ŁZA (stopień C). Spośród ww. leków metotreksat jest lekiem z wyboru (stopień D). Leki te nie powinny być stosowane w osiowej postaci ŁZS. Brak dowodów na ich skuteczność w zapaleniu przyczepów ścięgniowych, wątpliwości budzi ich skuteczność przeciw dactylitis (stopień C).</p> <p>U pacjentów opornych na leczenie LMPCh, terapia lekami biologicznymi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest zalecana (stopień C).</p>
<p>GE 2014 (Francja)</p>	<p>Wszystkie decyzje powinny być podejmowane przez reumatologa i dermatologa.</p> <p>W <u>obwodowym ŁZS</u> zaleca się w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linii: NLPZ (stopień A) lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony łuszczycą skóry (stopień B). • II linii w przypadku zajęcia jednego lub kilku stawów: infiltrację (wstrzyknięcie dostawowe) kortykosteroidami (stopień C) i/lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony łuszczycą skóry (stopień B), a w przypadku zajęcia wielu stawów: konwencjonalne LMPCh, w tym leflunomid (najlepszy poziom dowodów) lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony łuszczycą skóry (stopień B). • III linii w przypadku zajęcia jednego lub kilku stawów z łuszczycą skóry: konwencjonalne LMPCh (stopień B), a w przypadku zajęcia wielu stawów: leki biologiczne (stopień B). Fizjoterapia jest opcją (stopień D). <p>W <u>osiowym ŁZS</u> zaleca się w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linii: NLPZ (stopień D), fizykoterapię (stopień D), infiltrację kortykosteroidów (stopień C). • II linii: leki biologiczne (stopień B). <p>W przypadku ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgien/zapaleniem palców zaleca się w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linii: NLPZ (stopień A), fizykoterapię (stopień D), infiltrację kortykosteroidów (stopień C). • II linii: konwencjonalne LMPCh lub leki biologiczne (stopień B).
<p>GE 2014 Hiszpania</p>	<p>Wytyczne jako leki biologiczne wymieniają: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab oraz ustekinumab.</p> <p>U pacjentów z łagodnym, <u>obwodowym ŁZS</u>, z zajęciem skóry, odpowiadających na miejscową terapię (kortykosteroidy, analogi witaminy D) i UV-B lub UV-A+psoralen fototerapię skuteczne są NLPZ w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi iniekcjami glikokortykosteroidów. Jeżeli choroba skóry nie odpowiada na wcześniejszą terapię albo wymaga leczenia systemowego zaleca się LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu). U pacjentów z umiarkowaną-ciężką chorobą zaleca się również LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu), a nawet niskie dawki kortykosteroidów. Jeżeli pacjenci mają również chorobę skóry, z ostrożnością powinno prowadzić się leczenie kortykosteroidami, które mogą zaostrzyć łuszczycę. W ŁZS dominującym obwodowo leczenie biologiczne powinno być rozważone, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu) trwającym ≥3 miesiące, podczas których przez ≥2 pacjenci otrzymywali pełne dawki (z wyjątkiem ich ograniczenia z powodu nietolerancji czy toksyczności) lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do jego zastosowania czy też nietolerancji ww. leczenia.</p> <p>Leczenie NLPZ i fizjoterapia są I linią leczenia łagodnego-umiarkowanego <u>osiowego ŁZS</u>, kiedy choroba skóry nie wymaga leczenia LMPCh lub biologicznego. Od kiedy nie wykazano skuteczności LMPCh w osiowym ŁZS, terapia biologiczna jest zalecana w przypadku braku właściwej odpowiedzi na ≥2 NLPZ podawane przez ≥4 tyg. w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce (z wyjątkiem przeciwwskazań lub dowodów na jej toksyczność) lub oporności choroby skóry na terapię miejscową, lub konieczności zastosowania terapii ogólnej.</p> <p>Jeżeli w ciągu 3-4 miesięcy od rozpoczęcia terapii biologicznej nie wystąpi odpowiedź lub jeżeli wstępna odpowiedź zostanie utracona nie ma dowodów naukowych na poparcie zmiany dawki aktualnie podawanego leku. W takich sytuacjach powinno się rozważyć zmianę leku na inny lek biologiczny. W przypadku uzyskania odpowiedzi lek powinien być kontynuowany z LMPCh.</p>
<p>BSR/BHPR 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Obwodowy ŁZS</u></p> <p>Terapię inhibitorami TNFα powinno się rozważyć u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów (definiowanym jako ≥3 tkliwe i 3 obrzęknięte stawy), u których zawiodło leczenie ≥ 2 konwencjonalnymi LMPCh. Terapia inhibitorami TNF-α może być rozważana u pacjentów po niepowodzeniu leczenia tylko jednym LMPCh, zwłaszcza gdy istnieją dowody na obecność niekorzystnych czynników rokowniczych (5 lub więcej obrzękniętych stawów, z podwyższonym poziomem CRP utrzymującym się dłużej niż 3 miesiące lub strukturalne uszkodzenie stawów związane z chorobą) (stopień C).</p> <p>Wszystkie zarejestrowane terapie anty-TNF-α są zalecane do stosowania u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a wybór terapii należy pozostawić lekarzowi prowadzącemu przy uwzględnieniu współwystępujących problemów medycznych, preferencji pacjenta i opłacalności terapii. Wg wytycznych <i>British Association of Dermatology</i> (BAD), w przypadku pacjentów wymagających szybkiej kontroli łuszczycy skóry, preferowane są infliksymab lub adalimumab (stopień A).</p> <p>Terapia anty-TNF-α powinna być kontynuowana u pacjentów, którzy odpowiedzieli po 3 miesiącach leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć kolejne 12 tyg. leczenia, jeśli wystąpiła częściowa odpowiedź, a następnie kontynuację leczenia, jeżeli nastąpiła całkowita odpowiedź w porównaniu do wartości wyjściowych (stopień B).</p> <p>Terapia anty-TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z ciężkim, przewlekłym zapaleniem ki kustawowym (nie mniej niż 3 czułe / 3 obrzęknięte stawy), które ma istotny, widoczny wpływ na samopoczucie i u których zawiodło leczenie ≥2 tradycyjnymi LMPCh i odpowiednie leczenie dostawowe (stopień C).</p>

	<p>Postać osiowa ŁZS</p> <p>Terapia anti-TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z aktywnym osiowym ŁZS wg wytycznych ASAS/EULAR 2010 dla ZZSK¹ (stopień A). W przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF-α z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, należy rozważyć alternatywny anti-TNF-α, a odpowiedź na leczenie ocenić jak w przypadku pierwszego anti-TNF-α. Należy rozpatrzyć ewentualne konsekwencje w zakresie kontroli choroby skóry, w razie potrzeby wspólnie z dermatologiem (stopień B).</p>
--	---

*Stopień rekomendacji: A - ≥ 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT w stopniu 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji, lub dowody naukowe składające się głównie z badań w stopniu 1+ (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem nieprawidłowości) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników. B – dowody naukowe, obejmujące badania w stopniu 2++ (wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości czy błędów i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników, lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 1++ lub 1+. C – dowody naukowe, obejmujące badania w stopniu 2+ (dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem nieprawidłowości czy błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników, lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 2++. D – dowody naukowe z poziomu 3 (badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków czy serie przypadków) lub 4 (opinia eksperta), lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 2+.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji. Ze względu na rejestrację leku przez EMA w 2015 roku jedynie dwie najnowsze rekomendacje (EULAR 2015 i GRAPPA 2015) bezpośrednio odnoszą się do stosowania sekukinumabu u pacjentów z ŁZS.

Wytyczne EULAR 2015 pozycjonują sekukinumab wraz z ustekinumabem, jako opcję terapeutyczną, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów obwodowych i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh, u których terapia inhibitorem TNF- α nie jest wskazana („In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNFis are not appropriate, bDMARDs targeting interleukin (IL) 12/23 or IL-17 pathways may be considered”).

Wytyczne GRAPPA 2015 wymieniają sekukinumab oraz ustekinumab, jako leki z grupy inhibitorów IL-17. Autorzy wytycznych zalecają warunkowe użycie tej klasy leków „Recommended (conditional)” w określonych stanach klinicznych, ze względu na fakt, iż podczas tworzenia rekomendacji, dane na temat ich skuteczności i bezpieczeństwa z badań fazy III były dostępne wyłącznie w postaci abstraktów. Natomiast silnie zalecają stosowanie inhibitorów TNF- α „Recommended (strong)” u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh.

Ponadto wszystkie odnalezione rekomendacje wśród opcji terapeutycznych ŁZS, po niepowodzeniu terapii tradycyjnie stosowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, zalecają użycie inhibitorów TNF- α .

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i 1 przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano odpowiedź od 4 ekspertów. Z powodu zadeklarowanego konfliktu interesów, nie przedstwiono opinii dwóch ekspertów. Poniżej zestawiono opinię dwóch ekspertów, dopuszczonych przez Agencję do procesu oceny leku.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Metotreksat -70% pacjentów Leflunomid. Cyklosporyna A, sulfasalazyna - ok. 20% Inne leki biologiczne- ok 10%	NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), 90% dostawowe iniekcje glikokortykosteroidów, 10% LMPCh (leki modyfikujące przebieg choroby) 60% inhibitory TNF-a 60%
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	Inne leki biologiczne (entercept, infksymab, adalimumab)	Nie będzie miało miejsca całkowite zastąpienie przez wnioskowaną technologię innej technologii medycznej. Może mieć miejsce zastąpienie częściowe - częściowo zamiast lekiem z grupy anti-TNF alfa (wymienione w obecnej propozycji Programu Lekowego - w kolejności alfabetycznej: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept,

¹ Wg wytycznych ASAS/EULAR 2010 terapia anti-TNF- α powinna być podawana pacjentom z uporczywą, wysoce aktywną chorobą, pomimo konwencjonalnego leczenia.

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Metotreksat w formie tabletek doustnych	golimumab, infliksymab). -Metotreksat, -NLPZ Najtańszy lek biologiczny – infliksymab biosimilar
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Podstawową terapią pozostaje stosowanie metotreksatu w formie tabletek doustnych lub podskórnie	W postaci o przebiegu agresywnym, z zajęciem stawów obwodowych, w której nie wystarcza leczenie przynajmniej jednym z tradycyjnych klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna), zalecane są zwykle leki z grupy anty-TNF alfa (zalecenie 5 wg EULAR z grudnia 2015 roku).
Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Podstawową terapią pozostaje stosowanie metotreksatu. W razie jego nieskuteczności stosowane są inne leki z grupy DMARD. W razie dalszego braku poprawy klinicznej lub przeciwwskazań do stosowania leków z grupy DMARD, włączane jest leczenie biologiczne, przedewszystkim lekami blokującymi TNF alfa.	W postaci o przebiegu agresywnym, z zajęciem stawów obwodowych, w której nie wystarcza leczenie przynajmniej jednym z tradycyjnych klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna), a nieodpowiednie jest zastosowanie leków z grupy anty TNF alfa, mogą być rozpatrywane leki z grupy anty-IL12/23 lub anty-IL17 (zalecenie 6 wg EULAR z grudnia 2015 roku)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie w Polsce obowiązuje następujący program lekowy B.35.: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”. Poniżej zestawiono substancje refundowane w ramach ww. programu.

Tabela 12. Refundowane technologie opcjonalne

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]
Adalimumab – 1050.1, blokery TNF					
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63
Etanercept – 1050.2, blokery TNF					
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	3146,85
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996	4195,8	3146,85
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1998	2097,9	1573,43
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	799,2	839,16	629,37
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz. po 1 ml	5713219479288	2997	3146,85	3146,85
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml	5713219479295	2997	3146,85	3146,85
Golimumab – 1050.4, blokery TNF					
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68
Infliksymab – 1050.3, blokery TNF					
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,4	1508,22	1508,22
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. po 20 ml	5909990900114	1941,13	2038,19	1508,22
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22
Certolizumab pegol					
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), wskazał inhibitory TNF- α , w tym:

- adalimumab,
- etanercept,
- golimumab,
- infliksymab,
- certolizumab pegol.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących sekukinumab z ww. terapiami, Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego sekukinumabu z inhibitorami TNF- α poprzez wspólny komparator - placebo.

W poniższej tabeli zestawiono argumenty, którymi posłużył się Wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
adalimumab, etanercept infliksymab, golimumab, certolizumab pegol	<p>(...) w Polsce pacjenci z ŁZS o przebiegu agresywnym leczeni są w ramach programu lekowego B.35. Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) [ŁZS B.35]. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r., w ramach powyższego programu lekowego, finansowane jest leczenie [Obwieszczenie MZ]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumabem, • etanerceptem, • infliksymabem, • golimumabem. <p>• certolizumabem pegol (refundowany od 01.01.2017 r., lek dodany do analiz Wnioskodawcy, jako komparator, w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych)</p> <p>Do powyższego programu lekowego, kwalifikują się pacjenci z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów wg Bennetta lub CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki. Takie kryteria zgodne są z zarejestrowanymi wskazaniami dla wymienionych leków i częściowo zgodne z wnioskowanym wskazaniem dla sekukinumabu – tj. w przypadku sekukinumabu w dawce 150 mg wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z ChPL dla tego leku i nie dotyczy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz tych ze skórnymi zmianami łuszczykowymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jest to zatem wskazanie węższe od tego dla leków biologicznych stosowanych w obecnym programie lekowym. Nie zmienia to faktu, że zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab) są zarejestrowane w równoważnym wskazaniu do wskazania wnioskowanego dla sekukinumabu w dawce 150 mg oraz stanowią aktualną praktykę kliniczną stosowaną w Polsce (są refundowane w ramach programu lekowego B.35), w związku z czym stanowią one technologie opcjonalne dla sekukinumabu w dawce 150 mg.</p>	<p>Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenia ŁZS w Polsce i na świecie oraz opiniami ekspertów, wyбір komparatorów (Adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab i certolizumab pegol) dla sekukinumabu, uznano za zasadny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa.	-Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku; -badania na zdrowych ochotnikach.	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL) oraz ChPL Cosentyx.
Interwencja	Sekukinumab stosowany w dawce 150 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., a następnie co miesiąc w leczeniu podtrzymującym.	-Dawka sekukinumabu inna niż 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym; -schemat i sposób podania sekukinumabu niezgodny z ChPL; -dawka lub schemat i sposób podania technologii opcjonalnej niezgodne z zapisami programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); -zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 12 tygodni w przypadku inhibitorów TNF-alfa i 16 tygodni w przypadku sekukinumabu), uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia.	Zgodnie z UPL oraz ChPL Cosentyx.
Komparatory	-Adalimumab stosowany w pojedynczej dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym; -etanercept stosowany w dawce 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym; -infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg m.c. podawanej w infuzji dożyłnej w tygodniu 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni; -golimumab stosowany w dawce 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym; - certolizumab pegol stosowany w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie, lub ewentualnie 400 mg co cztery tygodnie. -placebo (tylko na użytek porównania pośredniego);	-Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny a bo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov); -badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją; -badania niekontrolowane.	Wybór zasadny.
Punkty końcowe	W zakresie oceny skuteczności: -odpowiedź reumatologiczna (np. zgodna z kryteriami ACR), -odpowiedź dermatologiczna (np. PASI), -ocena aktywności choroby, -ocena stanu zdrowia, -jakość życia. W zakresie oceny bezpieczeństwa: -zdarzenia niepożądane ogółem,	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych europejskich wytycznych klinicznych (poprawa jakości życia, osiągnięcie niskiej aktywności choroby).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>-poważne zdarzenia niepożądane, -zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, -infekcje, -inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.</p>		<p>Warto jednak zauważyć, że kryteria włączenia nie pozwalają na uwzględnienie w AKL Wnioskodawcy klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak: przeżycie całkowite, czy innych rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych.</p>
Typ badań	<p>Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją. W ramach analizy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, dotyczących zastosowania sekukinumabu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, w których: -dane uzyskano w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane); -w analizie uwzględniono dawkę sekukinumabu 150 mg</p>	<p>-Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny a bo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov); -badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją; -badania niekontrolowane; -brak oceny reumatologicznych punktów końcowych (z grupy ACR lub PsARC); -analizy post-hoc przeprowadzone dla podgrup wydzielonych ze względu na parametry nieuwzględnione na etapie stratyfikacji randomizacji; -sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający wyekstrahowanie danych zgodnych z kryteriami włączenia (np. przedstawienie wyników dla kilku wskazań razem, badania mające cel inny niż porównanie skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanych leków); • inne: -brak pełnej publikacji (nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji). W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały: - badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce, niespełniające kryterium przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii); - badania, w których nie poruszono kwestii dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa sekukinumabu 150 mg stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w podaniu podskórnym; - badania wtórne dotyczące innej dawki lub sposobu podania niż wskazane we wniosku; - badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku; - brak pełnej publikacji (nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji).</p>	Brak uwag

*Nie uwzględniano badań z horyzontem obserwacji poniżej 12 tygodni, jest to zgodne z wnioskowanym programem lekowym, w którym monitorowanie leczenia odbywa się po każdym kolejnych 12/16 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01.09.2016r.,
- EMBASE (Biomedical Answers) z datą odcięcia 01.09.2016r.,
- The Cochrane Library z datą odcięcia 01.09.2016r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 01.09.2016r.

W opinii Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie rozpatrywanego problemu decyzyjnego, a strategia wyszukiwania była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 20 kwietnia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

W ramach porównania bezpośredniego

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego sekukinumab z placebo (FUTURE 2);

W ramach porównania pośredniego

- 7 prac dotyczących 3 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1);
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo (Mease 2000, Mease 2004);
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo (IMPACT, IMPACT 2);
- 8 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo (GO-REVEAL);
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo (RAPID-PsA).

Nie zidentyfikowano kontrolowanych badań z randomizacją, oceniających zastosowanie etanerceptu, spełniających założone kryteria. Zgodnie z informacjami podanymi w ChPL Enbrel (etanercept) można wnioskować, iż nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: Mease 2004 (12. i 24. tydzień) i Mease 2000 (12. tydzień). Pomimo, że w obu włączonych badaniach analizowana dawka różni się od uwzględnionej w programie lekowym (25 mg podawane 2 razy na tydzień w badaniach vs 50 mg podawane 1 raz na tydzień w programie lekowym), zdecydowano o włączeniu badań, gdyż na nich opiera się rejestracja etanerceptu 50 mg w analizowanym wskazaniu (przede wszystkim Mease 2004, badanie Mease 2000 jest bardzo zbliżone w konstrukcji, lecz nie jest wymienione w ChPL Enbrel (etanercept)).

Do bezpośredniego porównania sekukinumabu z placebo włączono jedno randomizowane badanie kliniczne FUTURE 2. Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu z: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem i certolizumabem, poprzez wspólny komparator placebo.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>FUTURE 2</i> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby</p> <p><u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> 76 ośrodków (Azja, Australia, Kanada, Europa, USA)</p> <p>24 tyg. (obserwacja podstawowa)</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p>Wyższa skuteczność sekukinumabu niż placebo</p> <p><u>Interwencje:</u> sekukinumab w dawce 300 mg (N=100) / 150 mg (N=100) / 75 mg (N=99) w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie w leczeniu podtrzymującym placebo (N=98) dawkowane w takim samym schemacie jak sekukinumab</p>	<p>Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie)</p> <p><u>Liczebność populacji</u> SEK 150 mg, N=100 PLA, N=98</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat, •spełnienie kryteriów CASPAR, •choroba aktywna, zdefiniowana jako tkliwość ≥3 stawów i obrzęk ≥3 stawów, pomimo wcześniejszej terapii złożonej z niesteroidowych leków przeciwzapalnych, LMPCh lub leczenia biologicznego anty TNF (włączani byli pacjenci, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie, lub przyjmowanie inhibitorów TNF-α zostało przerwane z powodu występowania działań niepożądanych). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wcześniejsza terapia ≥3 inhibitorami TNF-alfa, •wcześnie leczenie biologiczne oparte na lekach innych niż TNF-alfa, •aktywna choroba zapalna inna niż ŁZS, •aktywna infekcja w 2-tygodniowym okresie poprzedzającym badanie, •trwające, przewlekłe, nawracające infekcje w wywiadzie, •choroby nowotworowe w wywiadzie (z wyjątkami), •aktywna gruźlica w wywiadzie (pacjenci z uśpioną formą gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem podjęcia leczenia); •przebyte wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, ludzki wirus niedoboru odporności, aktywne zakażenia ogólnoustrojowe w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania, •ciąża. 	<p><u>W zakresie skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -odpowiedź ACR20 -odpowiedź ACR50 -odpowiedź ACR70 -odpowiedź PsARC -odpowiedź PASI90 -ustąpienie dactylitis, tzw. palców kielbaskowatych – -zmiana wyniku dactylitis -ustąpienie enthesitis, -zmiana wyniku -zmiana wyniku DAS28-CRP -zmiana wyniku HAQ- -zmiana wyniku SF36-PCS -zmiana wyniku SF36-MCS <p><u>W zakresie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -zdarzenia niepożądane ogółem; -poważne zdarzenia niepożądane; -zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; -infekcje; -najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.0 „Analiza wyników badań pierwotnych” AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.2 „Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego” AKL Wnioskodawcy.

4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
<i>FUTURE 2</i>	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- Brak możliwości przygotowania strategii wyszukiwania, w której ujęte zostałyby wskazanie, populacja i dawkowanie w sposób odpowiadający tym zdefiniowanym we wnioskowanym programie lekowym; poszczególne ograniczenia zdefiniowane w programie lekowym starano się zweryfikować na etapie przeglądu abstraktów lub pełnych tekstów publikacji, należy jednak mieć na uwadze, że badania kliniczne wykonywane są zazwyczaj przy mniej restrykcyjnych kryteriach niż te zdefiniowane w programie lekowym;
- w przypadku analizy podgrupy ograniczeniem jest potencjalny brak dostatecznie dużej populacji pozwalającej wnioskować o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami (liczebność populacji w badaniu ustalano dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg w badaniu FUTURE 2);
- heterogeniczność badań włączonych do analizy, przede wszystkim w zakresie odsetka pacjentów leczonych bądź nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa – we włączonym do analizy badaniu FUTURE 2, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu i placebo, ok. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej leczenie biologiczne (maksymalnie 3 inhibitory TNF-alfa); założenie to stanowiło jedno z kryteriów włączenia do badania, a także parametr stratyfikacji; w pozostałych badaniach nie włączano pacjentów leczonych wcześniej biologicznie;
- zidentyfikowane i włączone do analizy przeglądy systematyczne są umiarkowanej jakości.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja pacjentów włączona do badania FUTURE 2 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Mianowicie w badaniu FUTURE 2 nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów bez zmian łuszczycowych. Wynik PASI>10, który w programie lekowym stanowi jedno z kryteriów dermatologicznych aktywnej i ciężkiej choroby, stwierdzono u 33% i 20% pacjentów odpowiednio w grupie sekukinumabu 150 mg i placebo. Jednocześnie pacjenci z PASI>10 kwalifikują się do leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, która nie jest przedmiotem niniejszego wniosku. Ponadto pacjenci biorący udział w badaniu FUTURE 2 mieli średni wynik DAS28-CRP równy 4,9. Natomiast do programu lekowego włączani są pacjenci z DAS28 większym niż 5,1.
- Wyniki dotyczące efektywności sekukinumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną (tj. nieleczona inhibitorami TNF- α) oparte są na zbyt małej liczbie pacjentów (n=63), aby uznać je za wiarygodne.
- Nie przedstawiono pełnej charakterystyki pacjentów włączonych do badania FUTURE 2 leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg i nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF- α . Brak informacji odnośnie wcześniej stosowanych terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby; odsetka pacjentów z PASI>10, oceny wg DAS28-CRP wnioskowanej populacji.
- W przypadku niektórych z analizowanych punktów końcowych badania FUTURE 2, obserwowane efekty zdrowotne zawierają się w szerokich przedziałach ufności, np. dla ACR 70 [OR=25,78 (3,39-195,73)]. Wskazuje to na niepewność obserwowanych wyników.
- Istnieje rozbieżność pod względem charakterystyki pacjentów włączonych do badania FUTURE 2: w grupie placebo 47% pacjentów charakteryzowało się wskaźnikiem PASI<10, a w grupie sekukinumabu 57%.

4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego sekukinumabu z aktywnymi komparatorami (inhibitorami TNF-alfa refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu)

i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością;

- niewielką liczbę badań, w których porównano sekukinumab z placebo w analizowanym wskazaniu – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące sekukinumabu w analizowanym wskazaniu, które byłoby zgodne z założonymi kryteriami włączenia i wykluczenia; inne badania zidentyfikowane w procesie przeglądu systematycznego zostały odrzucone głównie ze względu na sposób podania niezgodny z rejestracją. Zidentyfikowane badanie cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego;
- szeroki horyzont czasowy, w którym przeprowadzono kolejne badania (najstarsze badania pochodzą z 2000 r.), co może wpływać zarówno na rzeczywistą populację włączaną do badań, jak i na wybór metod badawczych; leki z grupy inhibitorów TNF-alfa wpłynęły na leczenie chorób reumatycznych [Mease 2015] i łuszczycy, przez co nowe leki badane są w zupełnie innych warunkach niż te, jakie panowały 10-15 lat temu;
- wyniki dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg są zaburzone ze względu na fakt, iż uwzględniają także pacjentów, którzy powinni przyjmować wyższą dawkę leku, tj. brak jest zgodności dawek podawanych w badaniu FUTURE 2 z rejestracją: część pacjentów (przyjmujących dawkę 150 mg) miało również łuszczycę o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (33% grupy; spośród wszystkich grup pacjenci przyjmujący dawkę 150 mg mieli wyraźnie bardziej zaawansowaną łuszczycę mierzoną poprzez PASI: >16 vs >12 w pozostałych grupach), ponadto, jak wspomniano powyżej, ok. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitory TNF-alfa; zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, pacjenci tacy powinni przyjmować sekukinumab w dawce 300 mg; ciężko oszacować wpływ tych czynników na uzyskane wyniki, częściowo jest on wyrażony poprzez przedstawienie skuteczności leczenia w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, grupa ta zawiera jednak prawdopodobnie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą; z tego względu efekty leczenia odnoszące się do łuszczycy (odpowiedzi PASI75 i PASI90) powinny być traktowane jako drugorzędne;
- porównując wyniki w zakresie łuszczycy należy mieć na uwadze, że pacjenci z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni przyjmować dawkę sekukinumabu 300 mg; co więcej, pacjenci w grupie 150 mg charakteryzowali się wyraźnie cięższą postacią łuszczycy (mierzonej wskaźnikiem PASI: >16 w grupie 150 mg, >11 w pozostałych grupach; w badaniach dla technologii opcjonalnych średnie wartości PASI mieściły się w zakresie 4-11, a więc także były niższe niż w grupie sekukinumabu 150 mg);
- nie zidentyfikowano kontrolowanych badań z randomizacją oceniających zastosowanie etanerceptu spełniających założone kryteria; zgodnie z informacjami podanymi w ChPL można wnioskować, iż nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów; uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa; do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: Mease 2004 (12. i 24. tydzień) i Mease 2000 (12. tydzień); w obu włączonych badaniach analizowana dawka różni się od uwzględnionej w programie lekowym (25 mg podawane 2 razy na tydzień w badaniach vs 50 mg podawane 1 na tydzień w programie lekowym), zdecydowano jednak o włączeniu tych badań, gdyż na nich opiera się rejestracja etanerceptu 50 mg w analizowanym wskazaniu (przede wszystkim Mease 2004, badanie Mease 2000 jest bardzo zbliżone w konstrukcji, ale niewymienione w ChPL);
- brak możliwości przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa dla horyzontu zgodnego z tym, jaki był analizowany w badaniu FUTURE 2 (16 tygodni) – analiza uwzględnia badania, w których inhibitory TNF-alfa podawano 12 tygodni, 16 tygodni i 24 tygodnie, okres obserwacji (a więc i czas ekspozycji na lek) jest bardzo różny (można spodziewać się, że liczba zaobserwowanych zdarzeń jest tym większa, im dłuższy okres obserwacji); ponadto, poszczególne badania różnią się progami, powyżej którego publikowano dane dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych (progi wahają się od 2 do 5%);
- różnice pod względem odpowiedzi w grupie placebo obserwowane pomiędzy badaniami dla tych samych punktów końcowych – choć efekt ten jest adresowany w analizie pośredniej metodą Buchera, może być też sygnałem znacznych różnic pomiędzy włączanymi badaniami, np. w zakresie populacji,

konstrukcji badania itp., ogranicza także wiarygodność analizy pośredniej (która zakłada porównywalność odpowiedzi w grupie wspólnego komparatora);

- brak możliwości porównania sekukinumabu z aktywnymi komparatorami pod względem niektórych punktów końcowych ze względu na brak danych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w badaniach dla technologii opcjonalnych (przede wszystkim punkty związane z *dactylitis* i *enthesitis*);
- rozbieżności pod względem punktu czasowego oceny odpowiedzi: zgodnie z programem lekowym ocena odpowiedzi pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa następuje w 12. tygodniu od rozpoczęcia leczenia i takie dane, o ile było to możliwe, przyjęto w porównaniu z sekukinumabem, dla którego zgodnie z ChPL, odpowiedź powinna być oceniana w 16. tygodniu;
- różnice w dalszym podejściu do pacjentów (szczególnie w grupie placebo), którzy nie uzyskali zakładanej odpowiedzi w określonym horyzoncie czasowym – część włączonych badań zakładała możliwość przejścia do grupy leczonej aktywnie lub do grupy otrzymującej większą dawkę badanego leku w przypadku braku zakładanej odpowiedzi; w żadnym z badań oceniających inhibitory TNF-alfa nie było takich samych założeń opcji *early escape*, jak w badaniu FUTURE 2;
- wynik PASI>10, który w programie lekowym stanowi jedno z kryteriów dermatologicznych aktywnej i ciężkiej choroby, stwierdzono u 33% i 20% pacjentów odpowiednio w grupie sekukinumabu 150 mg i placebo; brak danych dotyczących liczby pacjentów z DLQI >10 i BSA >10; należy przy tym mieć na uwadze, że pacjenci z łuszczycą opisaną tymi parametrami kwalifikują się do leczenia sekukinumabem 300 mg, który nie jest przedmiotem niniejszego wniosku (zostanie zaadresowany w odrębnej analizie);
- w żadnym z badań włączonych do analizy nie analizowano parametrów związanych z osiową postacią choroby (w szczególności nie analizowano odpowiedzi BASDAI);
- brak informacji o wcześniej stosowanych konwencjonalnych syntetycznych lekach modyfikujących przebieg choroby, choć jednym z kryteriów włączenia do badania była niezadowolająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne modyfikujące przebieg choroby; Jednocześnie należy zauważyć, iż brak jest informacji o liczbie wcześniej stosowanych leków LMPCh także w badaniach SPIRIT-P1, GO-REVEAL, IMPACT i IMPACT 2, zaś w badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2000 i Mease 2004 średnia lub mediana liczby wcześniej stosowanych leków jest mniejsza niż 2 (z wyjątkiem grup placebo w badaniach Genovese 2007 i Mease 2000); w niektórych badaniach nie było także kryterium włączenia lub wykluczenia związanego z wcześniejszym stosowaniem konwencjonalnych LMPCh (brak jakichkolwiek wymagań co do wcześniejszej terapii lub wymóg niepowodzenia terapii NLPZ charakteryzuje badania SPIRIT-P1, ADEPT, Mease 2000 i Mease 2004; we wszystkich tych badaniach jednak można wnioskować o wcześniejszym leczeniu większości pacjentów na podstawie informacji o wyjściowej charakterystyce uczestników);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań typu head to head bezpośrednio porównujących sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa, refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu. Z powodu braku ww. badań, Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa poprzez wspólny komparator placebo.
- Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność populacji (w badaniu FUTURE 2 między grupą otrzymującą sekukinumab w dawce 150 mg a grupą otrzymującą placebo; między populacją badania FUTURE 2 a populacjami badań dla inhibitorów TNF- α), heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (odmienne projekty badań, kryteria włączenia oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych), niską liczebność populacji badanej w podgrupie dotyczącej wnioskowanego wskazania oraz brak formalnego testowania równoważności sekukinumabu z inhibitorami TNF- α .
- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania sekunimbabu w populacji docelowej.
- W kryteriach włączenia do badań nie specyzowano wymogu uprzedniego niepowodzenia terapii LMPCH, a także brak jest informacji o ilości zastosowanych wcześniej terapii LMPCH. Należy także zaznaczyć

iż, kryteria włączenia do badań dla poszczególnych komparatorów również nie odpowiadają w pełni kryteriom włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

- Przedstawione przez Wnioskodawcę wyniki porównań pośrednich dla punktu ACR20, wyrażone za pomocą ilorazu szans (OR), wskazują na brak różnicy istotnej statystycznie między sekukinumabem a pozostałymi terapiami.
- Z kolei PBAC zauważył, że sekukinumab jest istotnie statystycznie mniej skuteczny od etanerceptu, infliksymabu i golimumabu dla punktu ACR20, w przypadku przedstawienia wyników za pomocą parametru ryzyko względne (RR) w 12 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. PBAC ostatecznie uznał, iż Wnioskodawca wykazał podobną skuteczności sekukinumabu w porównaniu do certolizumabu pegol i ustekinumabu, ale nie do adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu czy golimumabu w odniesieniu do punktu ACR20.
- Zgodnie z UPL ocena odpowiedzi pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa następuje w 12. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Natomiast zgodnie z ChPL sekukinumab, odpowiedź na leczenie powinna być oceniana w 16. tygodniu. Według PBAC ocena odpowiedzi w 16. tygodniu działa na korzyść sekukinumabu. Dlatego ocena ACR50 czy ACR20 w 12. tygodniu dałaby bardziej wiarygodne wyniki dla ww. porównania.
- Część wyników dla inhibitorów TNF-alfa (porównanie komparatorów z placebo) była odczytywana z wykresów. W związku z tym przyjęte wyniki charakteryzują się niepewnością ich prawidłowego oszacowania.
- Część wyników z porównania pośredniego dostępna jest jedynie dla 24 tygodnia obserwacji.

4.1.7. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

W związku z nieprzedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę sekukinumabu nad inhibitorami TNF- α we wnioskowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

4.1.7.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie:
 - placebo – badanie FUTURE 2;
- porównanie pośrednie:
 - adalimumab – badanie ADEPT, Genovese 2007 i SPIRIT-P1;
 - etanercept – badanie Mease 2000 i Mease 2004;
 - infliksymab – badanie IMPACT i IMPACT 2;
 - golimumab – badanie GO-REVEAL;
 - certolizumab pegol – badanie RAPID-PsA.

Porównanie bezpośrednio sekukinumab vs placebo

Do porównania sekukinumabu z placebo włączono jedno randomizowane badanie kliniczne – FUTURE 2.

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa była tylko dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- ustąpienie *dactylitis* (tzw. palców kielbaskowatych), ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych).

Należy podkreślić, że w badaniu FUTURE 2 podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa nie jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia oraz dawkowaniem przedstawionym w ChPL i we wnioskowanym

programie lekowym, ponieważ mogą się w niej znajdować pacjenci z PASI>10, którzy wg ChPL Cosentyx kwalifikują się do leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg.

Wyniki skuteczności sekukinumabu w dawce 150 mg dla całej populacji (tj. dla uprzednio leczonych jak i nieleczonych inhibitorami TNF-alfa) dostępne są w AKL Wnioskodawcy.

1) Odpowiedź ACR20

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 16. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 17. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n*	N	%	n*	N	%				
43	63	68,3	13	63	20,6	8,27 (3,68; 18,56)	<0,001	47,62 (32,39;62,85)	2,10 (1,59; 3,09)

*liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków odczytanych z wykresu.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 18. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź ACR20 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
40	63	63,5	10	63	15,9	9,22 (3,95; 21,53)	<0,001	47,62 (32,69; 62,54)	3 (2; 4)

2) Odpowiedź ACR50

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 16. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 19. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 16. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
38	100	38,0	6	98	6,1	9,40 (3,75; 23,57)	<0,001	31,88 (21,25; 42,51)	4 (3; 5)

W 24. tygodniu również zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w grupie sekukinumabu 150 mg w porównaniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 20. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
35	100	35,0	7	98	7,1	7,00 (2,93; 16,74)	<0,001	27,86 (17,21; 38,51)	4 (3; 6)

3) Odpowiedź ACR70

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 21 Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
17	63	27,0	1	63	1,6	22,91 (2,94; 178,44)	0,0028	25,40 (14,01; 36,78)	4 (3; 8)

4) Odpowiedź PASI75

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Jednakże odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL Cosentyx, w przypadku łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Tabela 22. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
20	36	55,6	6	31	19,4	5,21 (1,72; 15,76)	0,0035	36,20 (14,83; 57,58)	3 (2; 7)

5) Odpowiedź PASI90

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD) – patrz tabela poniżej. Jednakże odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę, z których 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL Cosentyx, w przypadku łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Tabela 23. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
14	36	38,9	3	31	9,7	5,94 (1,51; 23,29)	0,0106	29,21 (10,19; 48,24)	4 (3; 10)

6) Ustąpienie dactylitis (tzw. palców kiełbaskowatych)

W 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sekukinumab 150 mg w odniesieniu do grupy placebo, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 24. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie dactylitis (tzw. palców kiełbaskowatych) – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
12	21	57,1	3	17	17,6	6,22 (1,36; 28,37)	0,0182	39,5 (11,63; 67,36)	2 (1; 8)

7) Ustąpienie enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych).

Tabela 25. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) – sekukinumab 150 mg vs placebo – 24. tydzień obserwacji

Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
17	37	45,9	12	42	28,6	2,13 (0,84; 5,39)	0,1124	17,37 (-3,71; 38,46)	—

Porównania pośrednie**I. Sekukinumab vs adalimumab**

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w odniesieniu do adalimumabu w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- ustąpienie *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych);
- DAS28-CRP;
- SF36-PCS;
- HAQ-DI.

Skuteczność leku w całej populacji leczonych sekukinumabem 150 mg w odniesieniu do adalimumabu dostępna jest w AKL Wnioskodawcy.

1) Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12.-16. (pierwszorzędowy punkt końcowy) i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 26. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
12-16	2,03 (0,63; 6,60)
24	1,88 (0,56; 6,36)

Tabela 27. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
12-16	17,62 (-4,83; 40,07)
24	12,62 (-8,19; 33,43)

2) Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem.

Tabela 28. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	2,03 (0,45; 9,13)

Tabela 29. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	9,10 (-6,25; 24,45)

3) Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem.

Tabela 30. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	2,15 (0,18; 26,30)

Tabela 31. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	4,40 (-8,24; 17,04)

4) Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 32. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,19 (0,01; 2,56)

Tabela 33. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-14,80 (-40,08; 10,48)

5) Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem odpowiedzi PASI90 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:

- FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem.

Tabela 34. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,26 (0,02; 4,58)

Tabela 35. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-6,79 (-27,63; 14,05)

6) Ustąpienie enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych)

Do porównania pośredniego sekukinumabu z adalimumabem pod względem ustąpienia *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniastych) włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - SPIRIT-P1 (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem odsetka pacjentów, u których stwierdzono ustąpienie *enthesitis* w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem.

Tabela 36. Ustąpienie enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	1,08 (0,30; 3,83)

Tabela 37. Ustąpienie enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	4,53 (-21,91; 30,97)

7) Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem.

Tabela 38. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa – sekukinumab 150 mg vs adalimumab

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD/WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD/WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
DAS28-CRP	24	-0,58 (-1,02; -0,14)	-0,90 (-1,25; -0,55)	0,32 (-0,24; 0,88)
SF36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	5,96 (2,04; 9,88)	-0,13 (-5,05; 4,79)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,26 (-0,34; -0,18)	0,06 (-0,14; 0,26)

DAS28-CRP – aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*); HAQ-DI – ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS – kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

II. Sekukinumab vs etanercept

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- SF36-PCS;
- HAQ-DI.

1) Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16 i 24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - Mease 2004 (24. tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12.-16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy badań FUTURE 2 i Mease 2004), i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem.

Tabela 39. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
12-16	0,88 (0,32; 2,38)
24	1,91 (0,67; 5,44)

Tabela 40. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
12-16	-0,38 (-18,88; 18,12)
24	12,34 (-7,10; 31,78)

2) Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - Mease 2004 (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12.-16., i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem.

Tabela 41. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	1,20 (0,29; 4,95)

Tabela 42. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	3,25 (-14,14; 20,64)

3) Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2004 (24. tydzień)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem.

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 43. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	6,19 (0,54; 71,07)

Tabela 44. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	18,38 (5,19; 31,57)

4) Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z etanerceptem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2004 (24. tydzień).

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem.

Tabela 45. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,59 (0,09; 3,88)

Tabela 46. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	16,70 (-7,35; 40,75)

III. Sekukinumab vs infliksymab

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
 - odpowiedź ACR50;
 - odpowiedź ACR70;
 - odpowiedź PASI75;
 - odpowiedź PASI90;
 - zmiana wyniku HAQ-DI;
 - zmiana wyniku SF36-PCS.
- 1) Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 (12. tydzień, metaanaliza wyników),
 - IMPACT 2 (24. tydzień).

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 47. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
12-16	0,83 (0,31; 2,25)
24	1,50 (0,51; 4,39)

Tabela 48. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
12-16	2,62 (-15,33; 20,57)
24	9,62 (-9,61; 28,85)

2) Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
 - IMPACT (16. tydzień),
 - IMPACT 2 (12. i 24. tydzień).

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 49. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,71 (0,15; 3,36)

Tabela 50. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	1,10 (-16,06; 18,26)

3) Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT 2 (24. tydzień).

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 51. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	1,26 (0,10; 15,77)

Tabela 52. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	0,40 (-14,19; 14,99)

4) Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT 2 (24. tydzień).

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Porównanie pośrednie wyrażone ilorazem szans (OR) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji w podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

W podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (dla miary efektu wyrażonej różnicą ryzyka).

Tabela 53. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,04 (0,00; 0,40)

Tabela 54. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-22,89 (-46,82; 1,04)

5) Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego sekukinumabu z infliksymabem pod względem odpowiedzi PASI90 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT 2 (24. tydzień).

Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg.

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono w przypadku podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla miary efektu wyrażonej jako iloraz szans (OR) oraz dla miary efektu wyrażonej jako różnica ryzyka (RD).

Tabela 55. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,05 (0,00; 1,23)

Tabela 56. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-9,34 (-31,09; 12,41)

6) Zmiana wyniku SF36-PCS oraz HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z infliksymabem pod względem zmiany wyniku SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT 2 (24. tydzień)

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a infliksymabem. W zakresie zmiany wyniku HAQ-DI porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu.

Tabela 57. Zmiana wyniku SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa – sekukinumab 150 mg vs infliksymab

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD/WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD/WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
SF36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	6,40 (3,90; 8,90)	-0,57 (-4,46; 3,32)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,72 (-0,96; -0,48)	0,52 (0,22; 0,82)

HAQ-DI – ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS – kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

IV. Sekukinumab vs golimumab

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- DAS28-CRP;
- SF36-PCS;
- HAQ-DI.

1) Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (12. i 24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12.-16. tygodniu (pierwszorządowy punkt końcowy) i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 58. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
12-16	0,83 (0,28; 2,45)
24	1,20 (0,41; 3,49)

Tabela 59. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
12-16	7,15 (-10,88; 25,18)
24	7,95 (-10,09; 25,99)

2) Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (12. i 24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12.-16. tygodniu i w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 60. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,94 (0,20; 4,41)

Tabela 61. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	10,13 (-5,84; 26,10)

3) Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (24. tydzień).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 62. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,90 (0,05; 15,97)

Tabela 63. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	7,79 (-5,33; 20,91)

4) Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi PASI75 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (24. tydzień)

Odpowiedź PASI75 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu 300 mg.

Porównanie pośrednie wyrażone ilorazem szans (OR) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w odniesieniu do golimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu obserwacji w podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. W porównaniu pośrednim wyrażonym różnicą ryzyka (RD) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 64. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,06 (0,01; 0,57)

Tabela 65. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-18,31 (-41,91; 5,29)

5) Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego sekukinumabu z golimumabem pod względem odpowiedzi PASI90 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),

- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (24. tydzień).

Odpowiedź PASI90 oceniano jedynie u pacjentów z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała przez łuszczycę. Spośród tej grupy pacjentów przyjmujących sekukinumab w dawce 150 mg, 57% stanowili chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI>10). Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL, w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy współistniejącej z ŁZS należy zastosować dawkę sekukinumabu w wysokości 300 mg.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 66. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,08 (0,00; 1,91)

Tabela 67. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	3,14 (-24,29; 18,01)

6) Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z golimumbem pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (24. tydzień).

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku, SF36-PCS oraz HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a golimumabem. W zakresie zmiany wyniku DAS28-CRP porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu.

Tabela 68. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa – sekukinumab 150 mg vs golimumab

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD/WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD/WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
DAS28-CRP	24	-0,58 (-1,02; -0,14)	-1,31 (-1,59; -1,03)	0,73 (0,21; 1,25)
SF36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	6,75 (4,56; 8,94)	-0,92 (-4,62; 2,78)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,14 (-0,08; 0,36)

DAS28-CRP – aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*); HAQ-DI – ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS – kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

V. Sekukinumab vs certolizumab pegol

Do porównania pośredniego sekukinumabu z certolizumabem pegol pod względem skuteczności włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień);
- porównujące certolizumab pegol z placebo:
 - RAPID-PsA (12. tydzień i 24. tydzień).

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno zmiennych dychotomicznych jak i zmiennych ciągłych) porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a certolizumabem pegol (zarówno w przypadku punktów ocenianych w 12–16 tygodniu jak i punktów ocenianych w 24 tygodniu). Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Ze względu na dostępność danych, analiza skuteczności sekukinumabu 150 mg w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa możliwa jest dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20;
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- SF36-PCS;
- HAQ-DI.

1) Odpowiedź ACR20

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 69. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
12-16	2,17 (0,86; 5,50)
24	1,89 (0,72; 4,96)

Tabela 70. Odpowiedź ACR20 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
12-16	16,94 (-0,91; 34,79)
24	11,08 (-6,45; 28,61)

2) odpowiedź ACR50

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 71. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	2,32 (0,66; 8,18)

Tabela 72. Odpowiedź ACR50 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	8,48 (-7,39; 24,35)

3) odpowiedź ACR70

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 73. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	3,01 (0,32; 27,86)

Tabela 74. Odpowiedź ACR70 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	3,80 (-9,19; 16,79)

4) odpowiedź PASI75

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 75. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,58 (0,16; 2,12)

Tabela 76. Odpowiedź PASI75 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-10,13 (-33,98; 13,72)

5) odpowiedź PASI90

Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 77. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Tydzień	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
24	0,52 (0,10; 2,73)

Tabela 78. Odpowiedź PASI90 – sekukinumab vs certolizumabu pegol – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Tydzień	Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
24	-6,54 (-27,58; 14,50)

6) Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z certolizumab pegol pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
 - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień);
- porównujące certolizumab pegol z placebo:
 - RAPID-PsA (12. tydzień i 24. tydzień).

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 79. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD/WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD/WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
SF36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	5,90 (4,20; 7,61)	-0,07 (-3,50; 3,36)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,31 (-0,41; -0,20)	0,11 (-0,10; 0,32)

HAQ-DI – ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS – kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

4.1.7.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Sekukinumab vs Placebo

W przypadku analizy danych dotyczących bezpieczeństwa terapii sekukinumabem należy podkreślić, że badanie FUTURE 2 było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny

skuteczności leczenia (pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg w odniesieniu do placebo (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Brak jest danych dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - infekcji górnych dróg oddechowych,
 - zapalenia nosogardzieli,
 - biegunki,
 - bólu głowy,
 - nudności,
 - zapalenia zatok,
 - łuszczykowych artropatii,
 - zakażenia dróg moczowych,
 - krwiomoczu,
 - wymiotów.

1) Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo.

Tabela 80. Zdarzenia niepożądane ogółem – sekukinumab 150 mg vs placebo

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	57	100	57,0	57	98	58,2	0,95 (0,54; 1,68)	0,8685	-1,16 (-14,93; 12,60)	—

2) Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo.

Tabela 81. Poważne zdarzenia niepożądane – sekukinumab 150 mg vs placebo

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	1	100	1,0	2	98	2,0	0,48 (0,04; 5,44)	0,5572	-1,04 (-4,45; 2,37)	—

3) Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W zakresie częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo.

Tabela 82. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – sekukinumab 150 mg vs placebo

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	0	100	0,0	3	98	3,1	0,14 (0,01; 2,66)	0,1885	-3,06 (-6,95; 0,83)	—

4) Infekcje lub zakażenia

W zakresie częstości występowania infekcji lub zakażeń, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo.

Tabela 83. Infekcje lub zakażenia – sekukinumab 150 mg vs placebo

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
FUTURE 2	30	100	30,0	30	98	30,6	0,97 (0,53; 1,78)	0,9253	-0,61 (-13,42; 12,19)	—

5) Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu FUTURE 2 jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto te zdarzenia, które występowały u co najmniej 2% pacjentów (pod uwagę brano łącznie wszystkie grupy przyjmujące sekukinumab) w horyzoncie 16 tygodni.

Pod względem żadnego spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo.

Tabela 84. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab 150 mg vs placebo

Badanie	Sekukinumab 150 mg			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI) w p.p.	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Infekcje górnych dróg oddechowych										
FUTURE 2	8	100	8,0	7	98	7,1	1,13 (0,39; 3,25)	0,8198	0,86 (-6,51; 8,22)	—
Zapalenie nosogardzieli										
FUTURE 2	4	100	4,0	8	98	8,2	0,47 (0,14; 1,61)	0,2289	-4,16 (-10,81; 2,48)	—
Biegunka										
FUTURE 2	2	100	2,0	3	98	3,1	0,65 (0,11; 3,95)	0,6367	-1,06 (-5,44; 3,32)	—
Ból głowy										
FUTURE 2	4	100	4,0	4	98	4,1	0,98 (0,24; 4,03)	0,9767	-0,08 (-5,57; 5,40)	—
Nudności										
FUTURE 2	4	100	4,0	4	98	4,1	0,98 (0,24; 4,03)	0,9767	-0,08 (-5,57; 5,40)	—
Zapalenie zatok										
FUTURE 2	2	100	2,0	1	98	1,0	1,98 (0,18; 22,19)	0,5797	0,98 (-2,41; 4,37)	—
Łuszczycowe artropatie										
FUTURE 2	3	100	3,0	2	98	2,0	1,48 (0,24; 9,08)	0,6690	0,96 (-3,40; 5,32)	—
Zakażenie dróg moczowych										
FUTURE 2	4	100	4,0	4	98	4,1	0,98 (0,24; 4,03)	0,9767	-0,08 (-5,57; 5,40)	—
Krwiomocz										
FUTURE 2	3	100	3,0	1	98	1,0	3,00 (0,31; 29,35)	0,3451	1,98 (-1,91; 5,87)	—
Wymioty										
FUTURE 2	2	100	2,0	1	98	1,0	1,98 (0,18; 22,19)	0,5797	0,98 (-2,41; 4,37)	—

Sekukinumab vs Adalimumab

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, ADEPT, SPIRIT-P1 i Genovese 2007) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędnym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji (w badaniu FUTURE 2 – 16 tygodni, w badaniu ADEPT – 24 tygodnie, w badaniu Genovese 2007 – 12 tygodni,

w badaniu SPIRIT-P1 – 24 tygodnie²⁾ ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - infekcji górnych dróg oddechowych,
 - zapalenia nosogardzieli,
 - biegunki,
 - bólu głowy,
 - nudności,
 - zapalenia zatok,
 - łuszczykowych artropatii,
 - zakażenia dróg moczowych

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

7) Zdarzenia niepożądane ogółem

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

8) Poważne zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

9) Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

10) Infekcje lub zakażenia

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

11) Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do adalimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 85. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Infekcje górnych dróg oddechowych		
1,13 (0,39; 3,25)	0,92 (0,55; 1,54)	1,23 (0,38; 3,99)

²⁾Informacje dotyczące horyzontu obserwacji w zakresie bezpieczeństwa w badaniu SPIRIT-P1 podano w suplemencie badania w odniesieniu do specjalnych grup zdarzeń. Ze względu na fakt, że część zdarzeń wymieniona jest także w głównej publikacji oraz że podane liczebności zgadzają się w obu dokumentach przyjęto, że wszystkie zdarzenia niepożądane oceniano w horyzoncie 24 tygodni.

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Zapalenie nosogardzieli		
0,47 (0,14; 1,61)	1,19 (0,63; 2,24)	0,39 (0,10; 1,56)
Biegunka		
0,65 (0,11; 3,95)	0,48 (0,19; 1,18)	1,35 (0,18; 10,11)
Ból głowy		
0,98 (0,24; 4,03)	0,70 (0,33; 1,46)	1,40 (0,28; 6,90)
Nudności		
0,98 (0,24; 4,03)	2,14 (0,38; 11,97)	0,46 (0,05; 4,25)
Zapalenie zatok		
1,98 (0,18; 22,19)	0,69 (0,11; 4,24)	2,87 (0,14; 58,88)
Łuszczycowe artropatie		
1,48 (0,24; 9,08)	0,53 (0,12; 2,38)	2,79 (0,27; 29,33)
Zakażenie dróg moczowych		
0,98 (0,24; 4,03)	2,14 (0,38; 11,97)	0,46 (0,05; 4,25)

Tabela 86. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs adalimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Infekcje górnych dróg oddechowych		
0,86 (-6,51; 8,22)	-1 (-6; 4)	1,86 (-7,04; 10,76)
Zapalenie nosogardzieli		
-4,16 (-10,81; 2,48)	1 (-3; 6)	-5,16 (-13,19; 2,87)
Biegunka		
-1,06 (-5,44; 3,32)	-2 (-5; -0)	0,94 (-4,10; 5,98)
Ból głowy		
-0,08 (-5,57; 5,40)	-2 (-7; 4)	1,92 (-5,85; 9,69)
Nudności		
-0,08 (-5,57; 5,40)	2,07 (-2,53; 6,68)	-2,15 (-9,31; 5,01)
Zapalenie zatok		
0,98 (-2,41; 4,37)	-0,85 (-5,02; 3,32)	1,83 (-3,54; 7,20)
Łuszczycowe artropatie		
0,96 (-3,40; 5,32)	-3 (-11; 4)	3,96 (-4,72; 12,64)
Zakażenie dróg moczowych		
-0,08 (-5,57; 5,40)	2,07 (-2,53; 6,68)	-2,15 (-9,31; 5,01)

Sekukinumab vs Etanercept

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, Mease 2000 i Mease 2004) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia (pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach FUTURE 2 i Mease 2004 jest odpowiedź ACR20, w badaniu Mease 2000 – odpowiedź PsARC). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji na lek (w badaniu FUTURE 2 – 16 tygodni, w badaniu Mease 2004 – 24 tygodnie, w badaniu Mease 2000 – 12 tygodni) ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji na lek). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,

- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - infekcji górnych dróg oddechowych,
 - bólu głowy,
 - zapalenia zatok,
 - zakażenia dróg moczowych

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak jest danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

1) Poważne zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

2) Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

3) Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i etanerceptem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do etanerceptu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 87. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Infekcje górnych dróg oddechowych		
1,13 (0,39; 3,25)	1,08 (0,60; 1,93)	1,05 (0,31; 3,51)
Ból głowy		
0,98 (0,24; 4,03)	1,59 (0,62; 4,03)	0,62 (0,11; 3,35)
Zapalenie zatok		
1,98 (0,18; 22,19)	0,91 (0,36; 2,33)	2,18 (0,16; 28,77)
Zakażenie dróg moczowych		
0,98 (0,24; 4,03)	1,03 (0,32; 3,31)	0,95 (0,15; 5,94)

Tabela 88. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs etanercept – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Infekcje górnych dróg oddechowych		
0,86 (-6,51; 8,22)	1 (-9; 11)	-0,14 (-12,56; 12,28)
Ból głowy		
-0,08 (-5,57; 5,40)	3 (-3; 10)	-3,08 (-11,59; 5,43)
Zapalenie zatok		
0,98 (-2,41; 4,37)	-1 (-7; 6)	1,98 (-5,35; 9,31)
Zakażenie dróg moczowych		
-0,08 (-5,57; 5,40)	0,17 (-6,26; 6,60)	-0,25 (-8,70; 8,20)

Sekukinumab vs Infliksymab

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii należy mieć na uwadze, że we włączonych do analizy badaniach (FUTURE 2, IMPACT i IMPACT 2) wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny

skuteczności leczenia (pierwszorzędownym punktem końcowym jest odpowiedź ACR20). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza opublikowanych danych nie uwzględnia różnic czasu ekspozycji na lek (w badaniu FUTURE 2 i IMPACT – 16 tygodni, w badaniu IMPACT 2 – 24 tygodnie) ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - infekcji górnych dróg oddechowych,
 - bólu głowy.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Nie zidentyfikowano danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Ze względu na trudności w interpretacji opublikowanych wartości, nie analizowano zdarzeń niepożądanych z badania IMPACT 2 (z wyjątkiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – w tym wypadku wartości odczytano ze schematu obrazującego liczebności pacjentów na poszczególnych etapach badania).

1) Zdarzenia niepożądane ogółem

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

2) Poważne zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

3) Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Porównanie pośrednie wyrażone różnicą ryzyka (RD) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w odniesieniu do infliksymabu pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jedynie w przypadku analizy dotyczącej zastosowania sekukinumabu 150 mg w całej grupie przyjmującej tę dawkę. W całej analizie wyrażonej ilorazem szans (OR) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 89. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
0,14 (0,01; 2,66)	2,38 (0,60; 9,39)	0,06 (0,00; 1,32)

Tabela 90. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sekukinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
-3,06 (-6,95; 0,83)	3 (-1; 7)	-6,06 (-11,64; -0,48)

4) Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do infliksymabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Sekukinumab vs golimumab

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa opartej na odsetkach pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie/grupa zdarzeń niepożądanych (nie zastosowano korekty w związku z różnym czasem ekspozycji). Analizę przeprowadzono w zakresie oceny częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji lub zakażeń,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:
 - infekcji górnych dróg oddechowych,
 - zapalenia nosogardzieli,
 - biegunki,
 - bólu głowy,
 - nudności.

Analizę wykonano wyłącznie dla całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg. Brak danych dotyczących wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

1) Zdarzenia niepożądane ogółem

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

2) Poważne zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

3) Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

4) Infekcje lub zakażenia

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania infekcji lub zakażeń pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

5) Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania któregośkolwiek z analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy sekukinumabem i golimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do golimumabu stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 91. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: iloraz szans

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Infekcje górnych dróg oddechowych		
1,13 (0,39; 3,25)	2,00 (0,80; 4,99)	0,57 (0,14; 2,29)
Zapalenie nosogardzieli		
0,47 (0,14; 1,61)	1,59 (0,53; 4,78)	0,30 (0,06; 1,53)
Biegunka		
0,65 (0,11; 3,95)	0,97 (0,25; 3,68)	0,67 (0,07; 6,29)
Ból głowy		
0,98 (0,24; 4,03)	0,66 (0,23; 1,88)	1,48 (0,26; 8,62)
Nudności		

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
0,98 (0,24; 4,03)	0,61 (0,16; 2,32)	1,61 (0,23; 11,22)

Tabela 92. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – sekukinumab vs golimumab – porównanie pośrednie, miara efektu: różnica ryzyka

Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Infekcje górnych dróg oddechowych		
0,86 (-6,51; 8,22)	5,45 (-1,39; 12,29)	-4,59 (-14,64; 5,46)
Zapalenie nosogardzieli		
-4,16 (-10,81; 2,48)	2,42 (-3,16; 8,01)	-6,58 (-15,26; 2,10)
Biegunka		
-1,06 (-5,44; 3,32)	-0,12 (-4,62; 4,39)	-0,94 (-7,22; 5,34)
Ból głowy		
-0,08 (-5,57; 5,40)	-2,29 (-8,15; 3,58)	2,21 (-5,82; 10,24)
Nudności		
-0,08 (-5,57; 5,40)	-1,69 (-6,31; 2,94)	1,61 (-5,56; 8,78)

Sekukinumab vs Certolizumab

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a certolizumabem pegol. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 93. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab – analiza bezpieczeństwa: iloraz szans

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
	Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,95 (0,54; 1,68)	1,09 (0,70; 1,70)	0,87 (0,42; 1,79)
Poważne zdarzenia niepożądane	0,48 (0,04; 5,44)	1,81 (0,71; 4,58)	0,27 (0,02; 3,67)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,14 (0,01; 2,66)	2,55 (0,55; 11,79)	0,05 (0,00; 1,33)
Infekcje lub zakażenia	0,97 (0,53; 1,78)	1,16 (0,76; 1,76)	0,84 (0,40; 1,75)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	1,13 (0,39; 3,25)	1,86 (0,78; 4,41)	0,61 (0,15; 2,39)
Zapalenie nosogardzieli	0,47 (0,14; 1,61)	1,38 (0,65; 2,95)	0,34 (0,08; 1,43)
Biegunka	0,65 (0,11; 3,95)	1,52 (0,48; 4,80)	0,43 (0,05; 3,59)
Ból głowy	0,98 (0,24; 4,03)	2,81 (0,61; 12,87)	0,35 (0,04; 2,78)
Zapalenie zatok	1,98 (0,18; 22,19)	4,60 (0,58; 36,71)	0,43 (0,02; 10,32)
Zakażenie dróg	0,98 (0,24; 4,03)	0,37 (0,14; 1,02)	2,65 (0,47; 14,86)

Tabela 94. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab – analiza bezpieczeństwa: różnica ryzyka

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RD 95% CI)		Porównanie pośrednie (RD 95% CI)
	Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Zdarzenia niepożądane ogółem	-1,16 (-14,93; 12,60)	1,95 (-7,62; 11,52)	-3,11 (-19,87; 13,65)
Poważne zdarzenia niepożądane	-1,04 (-4,45; 2,37)	3,28 (-1,40; 7,96)	-4,32 (-10,11; 1,47)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	-3,06 (-6,95; 0,83)	2,19 (-0,82; 5,20)	-5,25 (-10,17; -0,33)
Infekcje lub zakażenia	-0,61 (-13,42; 12,19)	3,52 (-6,52; 13,57)	-4,13 (-20,40; 12,14)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RD 95% CI)		Porównanie pośrednie (RD 95% CI)
	Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,86 (-6,51; 8,22)	4,01 (-1,04; 9,06)	-3,15 (-12,08; 5,78)
Zapalenie nosogardzieli	-4,16 (-10,81; 2,48)	2,54 (-3,10; 8,17)	-6,70 (-15,41; 2,01)
Biegunka	-1,06 (-5,44; 3,32)	1,45 (-2,28; 5,19)	-2,51 (-8,27; 3,25)
Ból głowy	-0,08 (-5,57; 5,40)	2,56 (-0,53; 5,65)	-2,64 (-8,94; 3,66)
Zapalenie zatok	0,98 (-2,41; 4,37)	2,56 (0,00; 5,12)	-1,58 (-5,83; 2,67)
Zakażenie dróg	-0,08 (-5,57; 5,40)	-4,05 (-8,63; 0,53)	3,97 (-3,18; 11,12)

4.1.8. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu

Wyniki opracowano na podstawie kontynuacji badania FUTURE 2. W badaniu oceniano 397 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do sekukinumabu i otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 4. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia, ang. early escape) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 16. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 24. Badanie FUTURE 2 było kontynuowane do 52. tygodnia (od 24. tygodnia, jak wspomniano powyżej, wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab). W 52. tygodniu, 335 (84%) z 397 pacjentów pozostało w badaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności sekukinumabu (52. tydzień). Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności zostały przedstawione w grupie pacjentów, którzy oryginalnie (na początku badania), zostali przydzieleni do grup otrzymujących sekukinumab (w dawce 150 bądź 300 mg, poniżej przedstawiono wyniki tylko dla grupy 150 mg). W przypadku pacjentów utraconych z obserwacji zakładano brak odpowiedzi (zmienne kategoryczne) lub średnią zmianę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (zmienne ciągłe).

Tabela 95. Sekukinumab – długoterminowa skuteczność

Oceniany punkt końcowy	Sekukinumab 150 mg
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg	
ACR20 n/N (%)	64/100 (64,0)
ACR50 n/N (%)	39/100 (39,0)
ACR70 n/N (%)	20/100 (20,0)
PASI75 n/N (%)*	33/58 (56,9)
PASI90 n/N (%)*	25/58 (43,1)
Ustąpienie <i>dactylitis</i> n/N (%) (tzw. palce kielbaskowate)	21/32 (65,6)
Ustąpienie <i>enthesitis</i> n/N (%) (zapalenie przyczepów ścięgniastych)	31/64 (48,4)
DAS28-CRP średnia (SE)	-1,69 (0,12)
SF36-PCS średnia (SE)	6,65 (0,79)
HAQ-DI średnia (SE)	-0,47 (0,05)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa	
ACR20 n/N (%)	50/63 (79,4)
ACR50 n/N (%)	31/63 (49,2)
ACR70 n/N (%)	15/63 (23,8)
PASI75 n/N (%)*	22/36 (61,1)
PASI90 n/N (%)*	16/36 (44,4)
Ustąpienie <i>dactylitis</i> n/N (%) (tzw. palce kielbaskowate)	15/21 (71,4)
Ustąpienie <i>enthesitis</i> n/N (%) (zapalenie przyczepów ścięgniastych)	21/37 (56,8)
DAS28-CRP średnia (SE)	-1,87 (0,14)
SF36-PCS średnia (SE)	8,11 (0,95)
HAQ-DI średnia (SE)	-0,54 (0,06)

*punkty oceniane w grupie pacjentów, u których łuszczyca zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała.

Podsumowując, odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało 51% pacjentów przyjmujących dawkę 150 mg. Odpowiedź ACR20 w 52. tygodniu stwierdzono u 64% pacjentów. Sekukinumab

jest skuteczny zarówno u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak i u tych, którzy wykazali nietolerancję lub oporność na tę grupę leków.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa sekukinumabu.

Tabela 96. Sekukinumab – długoterminowe bezpieczeństwo (okres od początku badania do 52. tygodnia)

Zdarzenia niepożądane	Sekukinumab 150 mg N=143* n (liczba zdarzeń na 100 pacjentolat)
Ogółem	117 (209,0)
Poważne	8 (5,1)
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych**	1 (1%)
Infekcje lub zakażenia	82 (86,7)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane***	
Infekcje górnych dróg oddechowych	25 (17,6)
Zapalenie nosogardzieli	18 (12,3)
Biegunka	8 (5,1)
Ból głowy	10 (6,5)
Nudności	8 (5,2)
Zapalenie zatok	6 (3,8)
Łuszczycowe artropatie	10 (6,5)
Zakażenie dróg moczowych	6 (3,9)
Krwimocz	4 (2,5)
Wymioty	4 (2,5)

*pacjenci losowo przydzieleni do grup otrzymujących sekukinumab na początku badania oraz pacjenci losowo przydzieleni do placebo na początku badania, którzy od 16. bądź 24. tygodnia (w zależności od statusu odpowiedzi na leczenie) otrzymywali aktywne leczenie; **n(%); ***zdarzenia występujące z częstością co najmniej 5 zdarzeń na 100 pacjentolat.

4.1.9. Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.9.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx.

Europejska Agencja Leków

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków znajdują się informacje, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cosentyx (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienia) przebiegające z zapaleniem nosa i gardła oraz nieżytem nosa. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego. Ze względu na fakt, że Cosentyx może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji, nie powinien być stosowany u pacjentów z poważnymi, aktywnymi infekcjami, np. takimi jak gruźlica.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 25.05.2017]

FDA/MedWatch

Na stronie internetowej *U.S. Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cosentyx.

Lareb

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił dane ze strony holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pochodzące z sześciu raportów (zgłoszonych przez trzy kobiety i trzech mężczyzn) dotyczących działań niepożądanych pojawiających się podczas stosowania sekukinumabu.

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

- krwiak w miejscu podania: 1,
- infekcje i zarażenia pasożytnicze: 3,
- spadek liczby płytek krwi: 1,
- wzrost stężenia białka C-reaktywnego: 1,
- bezsenność: 1,
- duszność: 1

<https://www.lareb.nl/nl/databank/Result?drug=COSENTYX%20%28SECUKINUMAB%29&formGroup=Injectie&atc=L04AC10> [dostęp 25.05.2017]

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 403 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Cosentyx (do czerwca 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (131 przypadków), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (111 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (107 przypadków) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74 przypadki).

<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> [dostęp 25.05.2017]

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych we wskazaniach: łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 97. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych¹⁾ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
		Zapalenie ucha zewnętrznego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka

Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczyca plackowata) lub 16 tygodni (PsA i AS)

ChPL Cosentyx [dostęp 25.05.2017].

4.2. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa Cosentyxu w porównaniu z placebo przedstawił na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego FUTURE2. Ponadto wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie do etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu, golimumabu i certolizumabu pegol.

W przypadku porównania skuteczności sekukinumabu 150 mg (w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) i placebo, sekukinumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 16., jak i 24. tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. W przypadku punktów dotyczących ustąpienia enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (dla różnicy w zakresie ustąpienia enthesitis, wyrażonej jako iloraz szans i różnica ryzyka, oraz dla zmiany wyniku enthesitis).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a wybranymi technologiami opcjonalnymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem i certolizumabem).

pegol) zarówno w zakresie skuteczności, w przypadku większości analizowanych punktów w 16. i 24. tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły różnice w zakresie PASI75 dla efektów opisanych poprzez iloraz szans w przypadku porównań pośrednich pomiędzy sekukinumabem a etanerceptem i infliksymabem. W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła różnica w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonej DAS28-CRP.

W zakresie bezpieczeństwa terapii, nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w porównaniu ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi w zakresie trzech (z czterech) głównych kategorii zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz infekcji i zakażeń, a także w przypadku porównań z adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i certolizumabem – w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku infliksymabu, jedyny wyjątek stanowi przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dla efektu wyrażonego poprzez różnicę ryzyka: w tym wypadku zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sekukinumabu. Nie wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu FUTURE 2 obserwowane były również w badaniach dla technologii opcjonalnych (jednocześnie część zdarzeń z badań oceniających technologie opcjonalne nie wystąpiła w badaniu FUTURE 2). Analiza długoterminowych wyników badania FUTURE 2 potwierdziła utrzymanie efektów leczenia sekukinumabem w czasie 1 roku.

Wybrane ograniczenia analizy Wnioskodawcy wg analityków AOTMiT

Brak badań typu head to head bezpośrednio porównujących sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa, refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu. Z powodu braku ww. badań, Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa poprzez wspólny komparator placebo.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność populacji (w badaniu FUTURE 2 między grupą otrzymującą sekukinumab w dawce 150 mg a grupą otrzymującą placebo; między populacją badania FUTURE 2 a populacjami badań dla inhibitorów TNF- α), heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (odmienne projekty badań, kryteria włączenia oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych), niską liczebność populacji badanej w podgrupie dotyczącej wnioskowanego wskazania oraz brak formalnego testowania równoważności sekukinumabu z inhibitorami TNF- α .

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach: 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” i 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 150 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).”

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo w analizie inhibitor TNF- α – certolizumab pegol.

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Cosentyx (sekukinumab), stosowanej w dawce 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2. i 3. i 4., a następnie w comiesięcznych dawkach podtrzymujących, jest stosowanie inhibitorów TNF- α obecnie refundowanych w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” tj.:

- Adalimumab stosowany w dawce 40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym;
- Etanercept stosowany w dawce 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym;
- Infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.
- Golimumab stosowanym w dawce 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym;
- Certolizumab pegol stosowany w dawce 400 mg w tygodniu 0, 2, 4 a następnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy analizy (78 tygodni).

Model

Wnioskodawca dostarczył model przygotowany w programie MS Excel, dotyczący leczenia dorosłych chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym w ramach uzgodnionego programu lekowego. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący jeden tydzień.

W modelu uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii oraz koszty stosowanych terapii w ramach uzgodnionego programu lekowego. Ocenę sumarycznych kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym przeprowadzono w odniesieniu do jednego modelowego pacjenta.

Podstawowe dane wejściowe charakteryzujące modelowego pacjenta, szacowane w celu określenia czasu terapii w ramach programu lekowego, wyznaczono na podstawie średnich wartości wybranych parametrów klinicznych. Parametry te wyznaczono na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej.

Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości analizowanych parametrów – efektów zdrowotnych substancji stosowanych w ramach uzgodnionego programu lekowego:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn;
- prawdopodobieństwo zgonu;

oszacowano na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej Wnioskodawcy.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana jest, po 3. miesiącach (\pm 14 dni) terapii inhibitorem TNF- α oraz po 4. miesiącach (\pm 14 dni) terapii sekukinumabem, wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC lub wg DAS 28 bądź DAS w przypadku postaci obwodowej ŁZS, natomiast dla postaci osiowej ŁZS wg skali BASDAI lub ASDAS. W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej nie były raportowane wyniki dla postaci osiowej ŁZS, ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie dokonano w oparciu o kryteria zajęcia stawów obwodowych.

Prawdopodobieństwo uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii oszacowano na podstawie średniej ważonej odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg parametru PsARC w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej. Wskaźnik ten jest zbliżony do zmodyfikowanego kryterium PsARC, uwzględnionego w uzgodnionym programie lekowym. PsARC raportowano w 12./14./16. tygodniu we wszystkich badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej, za wyjątkiem badania FUTURE 2 oceniającego sekukinumab (parametr PsARC raportowano wyłącznie dla 24. tygodnia terapii) oraz badania SPIRIT-P1 dotyczącego adalimumabu. Uzyskany w ten sposób odsetek zaimplementowano do modelu dla wszystkich ocenianych substancji.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym kryterium wyłączającym z programu jest utrzymywanie się przez okres 11-15 miesięcy niskiej aktywności choroby wg zmodyfikowanego kryterium PsARC lub DAS 28 bądź DAS dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej wg skali BASDAI lub ASDAS. W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej nie były raportowane wyniki dla postaci osiowej ŁZS, ocenę uzyskania małej aktywności choroby dokonano w oparciu o kryteria zajęcia stawów obwodowych.

Prawdopodobieństwo uzyskania małej aktywności choroby uzyskano na podstawie średniej ważonej odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR50, parametru raportowanego w 24. tygodniu badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. Jest to wskaźnik zbliżony do zmodyfikowanego kryterium PsARC uwzględnionego w uzgodnionym programie lekowym dla oceny odpowiedzi w 6. miesiącu dla terapii inhibitorami TNF- α oraz w 7. miesiącu dla terapii sekukinumabem. Otrzymane prawdopodobieństwo zaimplementowano w modelu do oceny uzyskania małej aktywności choroby w 48. tygodniu dla terapii inhibitorami TNF- α oraz w 52. tygodniu dla terapii sekukinumabem.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, autorzy modelu przyjęli na podstawie wartości zaadaptowanej w analizie ekonomicznej Rogers 2011 wykonanej na zlecenie NICE, dotyczącej zastosowania adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu.

Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej wg danych GUS dla 2015 r.¹ (przy założeniu równej liczby kobiet i mężczyzn w danej populacji) oraz badania Ali 2007, w którym określono zwiększone prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z ŁZS.

¹GUS - Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-2.10.html> [data dostępu 24/05/2017 r.]

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 98. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja		
Średni wiek [lata]	48,0	Badania: ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1, FUTURE 2, IMPACT, IMPACT 2, GO-REVEAL, RAPID-PsA,
Średnia masa ciała [kg]	70,0	Założenie Wnioskodawcy
Płeć męska [%]	50,0	Interna Szczeklika 2015
Skuteczność kliniczna		
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii	30,1 %	Badania: ADEPT, Genovese 2007, Mease 200, Mease 2004, IMPACT, IMPACT 2, GO-REVEAL, RAPID-PsA
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy	56,6 %	Badania: FUTURE 2, ADEPT, SPIRIT-P1, Mease 2004, IMPACT 2, GO-REVEAL, RAPID-PsA
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (w skali roku)	16,5 %	Rodgers 2011
Prawdopodobieństwo zgonu (w stosunku do populacji ogólnej)	1,36	Ali 2007, GUS 2015

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty podania leczenia;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty terapii standardowej.

Koszty leków

Cosentyx (sekukinumab)

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml (2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted] odpowiednio z uwzględnieniem mechanizmu RSS i bez uwzględnienia mechanizmu RSS. Pacjent w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa NFZ).

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Cosentyx instrument podziału ryzyka. Patrz rozdział „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”.

Koszty inhibitorów TNF-α

Koszty produktów leczniczych zawierających adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab oraz certolizumab pegol oszacowano na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej NFZ oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu leków refundowanych. Do modelu zaimplementowano niższą z wartości średniej ważonej liczbą zrefundowanych opakowań wg komunikatu DGL lub wartość podstawy limitu refundacji danej substancji czynnej.

Koszty podania leczenia

Przyjęto, iż sekukinumab, adalimumab, etanercept, golimumab oraz certolizumab pegol (leki aplikowane podskórne) będą podawane za pierwszym razem w warunkach ambulatoryjnych. Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano na podstawie danych NFZ. Natomiast kolejne podania leku wykonywane są samodzielnie przez pacjenta (brak kosztów podania leku).

Koszty podania infliksymabu (infuzja dożylna) oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących hospitalizacji w trybie jednodniowym. Koszty podania infliksymabu naliczane są przy każdym jego podaniu.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego wyznaczono na podstawie wyceny procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych).

Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia ustalono na podstawie wyceny procedury NFZ dla programu leczenia pacjentów z ŁZS (Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z ŁZS).

Koszty terapii standardowej

W ramach kosztów terapii standardowej uwzględniono koszty LMPCh i kortykosteroidów. Odsetek pacjentów przyjmujących standardową terapię oszacowano na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej. Koszty leków oszacowano na podstawie komunikatów DGL oraz obwieszczeń Ministra Zdrowia ws. leków refundowanych. Do modelu zaimplementowano koszty wyłącznie dla perspektywy NFZ. Koszty pacjenta zostały pominięte ze względu na ich znikomy udział w kosztach całkowitych oraz brak wpływu tego parametru na wyniki inkrementalne.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość		Źródło	
Koszty leków [PLN]				
Cena zbytu netto z RSS / bez RSS Cosentyx (sekukinumab) (2 ampułko-strzykawki po 150 mg)	[redacted]		Dane Wnioskodawcy	
Cena hurtowa brutto z RSS / bez RSS Cosentyx (sekukinumab) (2 ampułko-strzykawki po 150 mg)	[redacted]			
Sekukinumab koszt za 150 mg z RSS / bez RSS	[redacted]			
Adalimumab koszt za 40 mg	1 664,28		Komun kat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń 2017)	
Etanercept koszt za 50 mg	751,26			
Infl ksymbab koszt za 350 mg (infuzja dożylna 5 mg / kg m.c., przyjęta waga pacjenta wynosi 70 kg)	3 953,60			
Golimumab koszt za 50 mg	3 352,00			
Certolizumab pegol koszt za 200 mg	1 058,20			
Koszty dodatkowe				
Koszt podania leczenia [PLN]	Podanie podskórne	104,00	Kod świadczenia: 5.08.07.0000004	Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 roku
	Podanie dożylnie	468,00	Kod świadczenia: 5.08.07.0000003	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego [PLN]	325,00		Kod świadczenia: 5.08.07.0000006	
Koszt monitorowania leczenia [PLN / 52 tyg.]	748,80		Kod świadczenia: 5.08.08.0000044	
Koszty terapii standardowej [PLN / cykl]	0,68		Komun kat DGL / Obwieszczenie MZ	

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia, wykorzystane do określenia ilorazu kosztu i efektu, zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego baz medycznych PubMed i The Cochrane Library. Autorzy analizy oszacowali wartość użyteczności związaną z uzyskaniem odpowiedzi PsARC i użyteczność związaną z nieuzyskaniem odpowiedzi PsARC.

W analizie wykorzystano metodologię szacowania wartości użyteczności opisaną w analizie Rodgers 2011 (*York Assessment Group Model*) wykorzystującej wyniki HAQ i PASI:

- użyteczność stanu zdrowia = 0,897-0,298*HAQ-0,004*PASI;

Parametry PsARC, HAQ i PASI oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych zidentyfikowanych w analizie efektywności klinicznej. Wpływ odpowiedzi PsARC na wynik HAQ i PASI oszacowano zgodnie z metodologią publikacji *Rodgers 2011*. Wykorzystano dane z badań: FUTURE 2, Mease 2004, IMPACT 2, ADEPT, SPIRIT-P1, GO-REVEAL i RAPID-PsA. W szacunkach uwzględniono medianę z wartości parametrów przedstawionych w ww. badaniach.

Zgodnie z analizą efektywności klinicznej założono, iż leczenie każdą substancją będzie wiązać się z uzyskaniem równego efektu leczniczego. Autorzy analizy przyjęli, iż do momentu pierwszej kontroli (tj. w 12. tygodniu dla inhibitorów TNF-α oraz w 16. tygodniu dla sekukinumabu) pacjenci pozostają w stanie

braku odpowiedzi na leczenie. Związane jest to z uzyskaniem niższej wartości użyteczności pacjentów leczonych sekukinumabem, gdyż pacjenci ci dłużej przebywają w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Wykorzystane przez Wnioskodawcę wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 100. Wartości użyteczności wykorzystane do określenia ilorazu kosztu i efektu

Paramater	Wartości użyteczności wykorzystane do określenia ilorazu kosztu i efektu	Źródło
Wystąpienie odpowiedzi PsARC	0,732	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie Rodgers 2011
Brak wystąpienia odpowiedzi PsARC	0,606	

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 101. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy w wariancie z uwzględnieniem mechanizmu RSS

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt kwalifikacji [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt leczenia standardowego [PLN]	Suma [PLN]
Sekukinumab		104,00	325,00	717,75	51,11	
Adalimumab	35 577,09	104,00	325,00	675,99	51,11	36 733,19
Etanercept	32 046,98	104,00	325,00	675,99	51,11	33 203,08
Inflixymab	27 324,62	3 234,50	325,00	675,99	51,11	31 611,22
Golimumab	33 355,05	104,00	325,00	675,99	51,11	34 511,15
Certolizumab pegol	25 767,35	104,00	325,00	675,99	51,11	26 923,45
Komparator Analiza inkrementalna: Sekukinumab vs Kompartor [PLN]						
Adalimumab		0,00	0,00	41,76	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	41,76	0,00	
Inflixymab		-3 130,50	0,00	41,76	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	41,76	0,00	
Certolizumab pegol		0,00	0,00	41,76	0,00	

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz golimumabem w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest tańsze o odpowiednio

Natomiast stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii certolizumabem pegol w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest droższe o . Szczegóły podano w tabeli powyżej.

Tabela 102. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy w wariancie bez uwzględnienia mechanizmu RSS

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt kwalifikacji [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt leczenia standardowego [PLN]	Suma [PLN]
Sekukinumab		104,00	325,00	717,75	51,11	
Adalimumab	35 577,09	104,00	325,00	675,99	51,11	36 733,19
Etanercept	32 046,98	104,00	325,00	675,99	51,11	33 203,08
Inflixymab	27 324,62	3 234,50	325,00	675,99	51,11	31 611,22
Golimumab	33 355,05	104,00	325,00	675,99	51,11	34 511,15
Certolizumab pegol	25 767,35	104,00	325,00	675,99	51,11	26 923,45
Komparator Analiza inkrementalna: Sekukinumab vs Kompartor [PLN]						
Adalimumab		0,00	0,00	41,76	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	41,76	0,00	
Inflixymab		-3 130,50	0,00	41,76	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	41,76	0,00	
Certolizumab pegol		0,00	0,00	41,76	0,00	

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem oraz certolizumabem pegol w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest droższe o odpowiednio [redacted]. Szczegóły podano w tabeli powyżej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieprzedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę sekukinumabu nad inhibitorami TNF- α we wnioskowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted].

Technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest certolizumab pegol (CUR wynosi 27 954,51 PLN/QALY). Oszacowana cena progowa preparatu Cosentyx (sekukinumab) jest niższa od zaproponowanej ceny zbytu netto z uwzględnieniem mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wyniki analizy progowej z uwzględnieniem i bez uwzględnienia mechanizmu RSS są tożsame.

Dodatkowe oszacowania ceny progowej dla analizy minimalizacja kosztów Wnioskodawcy wykazały, że koszty terapii sekukinumabem zrównają się z kosztami terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii równej odpowiednio [redacted]. Ceny te są wyższe od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS. Natomiast dla porównania z certolizumabem pegol oszacowania ceny progowej dla analizy minimalizacja kosztów Wnioskodawcy wykazały, że koszty terapii sekukinumabem zrównają się z kosztami terapii certolizumabem pegol dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynoszącej [redacted]. Cena ta jest niższa od proponowanej ceny zbytu netto sekukinumabu z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 103. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy

Lek	QALY	CUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]	Cena progowa dla analizy minimalizacji kosztów [PLN]	Cena progowa dla analizy ilorazu kosztu i efektu [PLN]
Sekukinumab	0,957	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adalimumab	0,963	38 139,92	[redacted]	[redacted]
Etanercept	0,963	34 474,62	[redacted]	[redacted]
Infliksymab	0,963	32 821,80	[redacted]	[redacted]
Golimumab	0,963	35 832,79	[redacted]	[redacted]
Certolizumab pegol	0,963	27 954,51	[redacted]	[redacted]

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki dla technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ponadto w ramach wyznaczenia ceny progowej dla analizy minimalizacji kosztów, biorąc pod uwagę dowolność w wyborze leków biologicznych w programie lekowym, Wnioskodawca oszacował cenę progową uwzględniając prognozowany udział rynkowy poszczególnych leków w kolejnych latach 2016-2019. Uzyskane w ten sposób ceny progowe są wyższe od zaproponowanej CZN w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 104. Cena progowa uwzględniająca prognozowany udział rynkowy poszczególnych leków w kolejnych latach 2016-2019

Cena progowa uwzględniająca prognozowany udział rynkowy poszczególnych leków w kolejnych latach 2016-2019 stosowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego [PLN]			
2016	2017	2018	2019
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów oraz dla analizy ilorazu kosztu i efektu. Scenariusze analizy wrażliwości dla obydwu analiz są tożsame. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 105. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
A1	Średni wiek pacjentów	36 lat	48 lat
A2		60 lat	
B1	Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 / 16 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 48 / 52 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby	15,0 %; 38,3 %	30,1%; 56,6%
B2		47,0 %; 83,3 %	
B3		22,5 %; 61,6 %	
C1	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS (w stosunku do populacji ogólnej)	1,00	1,36
D1	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby	10,4 %	16,5%
D2		22,6 %	
E1	Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	88,0 kg	70 kg
F1	Koszt leczenia standardowego	10,66 PLN / cykl	0,68 zł / cykl
F2		20,37 PLN / cykl	
G1	Dyskontowanie	koszty 0 %; efekty 0%	koszty 5 %; efekty 3,5 %
G2		koszty 0 %; efekty 3,5 %	
G3		koszty 5 %; efekty 0 %	

Analiza wrażliwości wykazała, że zmiana testowanych parametrów nie wpływa na zmianę wnioskowania dla terapii sekukinumabem w wariantcie uwzględniającym RSS. Sekukinumab pozostał terapią tańszą w stosunku do adalimumabu (w zakresie od [redacted]); etanerceptu (w zakresie od [redacted]); infliksymabu (w zakresie od [redacted]) oraz golimumabu (w zakresie od [redacted]). Natomiast dla porównania z certolizumabem pegol, sekukinumab pozostaje terapią droższą w zakresie od [redacted].

W wariantcie nieuwzględniającym zaproponowany mechanizm RSS analiza wrażliwości wykazała, iż przyjęcie średniej masy ciała pacjentów włączonych do programu na poziomie 88,0 kg (scenariusz E1) prowadzi do zmiany wnioskowania. Sekukinumab z terapii droższej względem infliksymabu staje się terapią tańszą. W przypadku pozostałych scenariuszy zmiana testowanych parametrów nie wpływa na zmianę wnioskowania dla terapii sekukinumabem w wariantcie nieuwzględniającym zaproponowany mechanizm RSS.

Największy wpływ na zmianę wyników w porównaniu z analizą podstawową miało przyjęcie w analizie alternatywnych wartości odsetków pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 / 16 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 / 28 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby (scenariusz B1, B2, B3); różnych rocznych prawdopodobieństw przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby (scenariusz D1, D2) oraz brak dyskontowania kosztów (scenariusz G1, G2).

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu są zgodne z wynikami analizy wrażliwości analizy minimalizacji kosztów, w związku z powyższym odstąpiono w niniejszej AWA od przedstawiania tych wyników.

Szczegółowe wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy wrażliwości różniące się względem analizy podstawowej o co najmniej +/-10% zaznaczono w tabeli pogrubioną czcionką.

Tabela 106. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów

Scenariusz	Analiza inkrementalna: Sekukinumab vs Kompartor z RSS [PLN]					Analiza inkrementalna: Sekukinumab vs Kompartor bez RSS [PLN]				
	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab	Certolizumab pegol
Analiza podstawowa										
A1										
A2										
B1										
B2										
B3										
C1										
D1										
D2										
E1										
F1										
F2										
G1										
G2										
G3										

Wyniki analizy wrażliwości różniące się względem analizy podstawowej o co najmniej +/-10% zaznaczono w tabeli pogrubioną czcionką.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 107. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	<p>Populacja wnioskowana różni się od populacji badania FUTURE 2. Populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem stanowi podgrupę pacjentów, uprzednio nieleczonych inhbitorami TNF-α, spośród grupy pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg (n=63) w ramach badania FUTURE 2.</p> <p>Istnieją rozbieżności między kryteriami włączenia do programu lekowego, a kryteriami włączenia do badania FUTURE 2, stąd oceniana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją, która byłaby leczona sekukinumabem w ramach uzgodnionego programu lekowego (różnice dotyczą m.in. charakterystyki populacji pod względem kryteriów PASI oraz DAS-28CRP).</p> <p>Ze względu na brak dokładnych danych dot. charakterystyki populacji badanej włączonej do badania FUTURE 2, nie jest możliwa ocena, ilu pacjentów włączonych do ww. badania, kwalifikowałoby się do leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego, który posiada bardziej rygorystyczne kryteria włączenia.</p> <p>Należy także dodać, iż dla wszystkich badań włączonych do porównania pośredniego, przedstawionych w analizie klinicznej, występują różnice między kryteriami włączenia do ww. badań, a kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.</p> <p>Szczegółowe uwagi dot. charakterystyki populacji włączonej do badania FUTURE 2, przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	<p>Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sekukinumab do inhbitorów TNF-α oraz przedstawione w analizie klinicznej porównanie pośrednie niewykazujące przewagi sekukinumabu nad komparatorami, Wnioskodawca wybrał, jako technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów.</p> <p>Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu oraz inhbitorów TNF-α, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.</p> <p>Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.</p>
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy znikomym współpłaceniu świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego, w którym nie wykazano przewagi sekukinumabu nad uwzględnionymi w analizie inhibitorami TNF- α . Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”. Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu zarówno w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i leczonych inhibitorami TNF- α pochodzą z opublikowanych prac: McInnes 2015 i Kavanaugh 2016 prezentujących wyniki badania FUTURE 2 oraz z ChPL Cosentyx (sekukinumab). Natomiast dla komparatorów dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania: ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 (adalimumab); Mease 2000, Mease 2004 (etanercept); IMPACT, IMPACT 2 (infliksymab); GO-REVEAL (golimumab) oraz RAPID-PsA (certolizumab pegol).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy analizy (78 tygodni). Przyjęty horyzont jest dostosowany do czasu leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego. Program lekowy zakłada leczenie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym w czasie do 18 mies. (1,5 roku) z możliwością ponownego włączenia pacjenta do programu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano metodologię przedstawioną w publikacji Rodgers 2011.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie ilorazu kosztu i efektu, efekt był taki sam dla wszystkich rozpatrywanych terapii. Przy czym wyłącznie dla terapii sekukinumabem oszacowano niższą wartość użyteczności, co jest związane z późniejszą oceną uzyskania odpowiedzi podczas terapii sekukinumabem. Dlatego uzasadnienie wyboru zestawu użyteczności nie miało znaczącego wpływu na wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu. Ponadto patrz uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii AOTMiT – pkt. 2., rozdział 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu w dawce 150 mg w stosunku do etanerceptu, adalimumabu, golimumabu, infliksymabu oraz certolizumabu pegol w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zgodnie z ChPL Cosentyx, sekukinumab „w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca”.

Zgodnie z dawkowaniem, uwzględnionym w ChPL Cosentyx, sekukinumab stosuje się:

- „U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.”;
- „U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2. i 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.”

Wnioskowane wskazanie zawiera się w drugim z wymienionych schematów dawkowania tzn. „U innych pacjentów...”. Należy przy tym zaznaczyć, iż aktualne wytyczne EULAR 2015 oraz GRAPPA 2015 nie zalecają stosowania sekukinumabu w pierwszej linii, u pacjentów z ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. Patrz uwagi przedstawione w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała, iż „porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność”.

Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca w ramach analizy efektywności klinicznej przedstawił wyniki porównania pośredniego między sekukinumabem i inhibitorami TNF- α . Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu względem inhibitorów TNF- α .

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność populacji (w badaniu FUTURE 2 między grupą otrzymującą sekukinumab w dawce 150 mg, a grupą otrzymującą placebo; między populacją badania FUTURE 2, a populacjami badań dla inhibitorów TNF- α), heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (odmienne projekty badań, kryteria włączenia oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych), niską liczebność populacji badanej w podgrupie dotyczącej wnioskowanego wskazania oraz brak formalnego testowania równoważności sekukinumabu z inhibitorami TNF- α .

Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu oraz inhibitorów TNF- α , istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparatory wybrano wszystkie inhibitory TNF- α stosowane w ramach uzgodnionego programu lekowego. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.

Horyzont czasowy

Przyjęty horyzont jest dostosowany do czasu leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego. Program lekowy zakłada leczenie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym do 18 mies. (1,5 roku) z możliwością ponownego włączenia pacjenta do programu. Należy zauważyć, iż uzgodniony program lekowy nie precyzuje dokładnie czasu leczenia dla wszystkich pacjentów włączonych do programu, jednak przyjęty horyzont czasowy, w kontekście przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, jest właściwy.

Struktura modelu

Biorąc pod uwagę wybór techniki analitycznej tj. analiza minimalizacji kosztów, Wnioskodawca przedstawił rozbudowany model uwzględniający: prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii; prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy; prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn oraz prawdopodobieństwo zgonu.

W modelu nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia do programu lekowego; możliwości zamiany terapii na inną, po wystąpieniu działań niepożądanych; a także oceny adekwatnej odpowiedzi w 6. miesiącu dla terapii inhibitorami TNF- α oraz w 7. miesiącu dla terapii sekukinumabem.

Z kolei ocenę niskiej aktywności choroby, utrzymującej się zgodnie z programem lekowym przez okres 11-15 miesięcy, dokonano w 48. tygodniu (około 11. miesiąca) dla terapii inhibitorami TNF- α oraz w 52. tygodniu (około 12. miesiąca) dla terapii sekukinumabem, na podstawie wskaźnika ACR50 (parametr ten oceniano w 24. tygodniu czyli około 5,5 miesiąca w badaniach włączonych do analizy klinicznej).

Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż model jest częściowo dopasowany do uzgodnionego programu lekowego.

W celu zweryfikowania przyjętych w modelu założeń na wnioskowanie końcowe, analitycy Agencji uwzględnili w modelu jedynie parametry kosztowe (wraz z dyskontowaniem), związane z leczeniem ŁZS w ramach uzgodnionego programu lekowego (brak wpływu założeń odnośnie skuteczności leczenia na wynik analizy). Uzyskane wyniki nie wpływają na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy. Sekukinumab, z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS, pozostaje terapią droższą jedynie w stosunku do terapii certolizumabem pegol. Wskazuje to na stabilność oszacowań Wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Wyniki analizy wrażliwości Agencji. W modelu uwzględniono jedynie parametry kosztowe związane z leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego (wariant z RSS)

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt kwalifikacji [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt leczenia standardowego [PLN]	Suma [PLN]
Sekukinumab		104,00	325,00	1 215,70	51,31	
Adalimumab	62 647,28	104,00	325,00	1 163,27	51,31	64 290,85
Etanercept	56 531,81	104,00	325,00	1 163,27	51,31	58 175,39
Infliksymab	42 242,32	5 000,36	325,00	1 163,27	51,31	48 782,24
Golimumab	58 281,19	104,00	325,00	1 163,27	51,31	59 924,76
Certolizumab pegol	43 001,97	104,00	325,00	1 163,27	51,31	44 645,54
Komparator	Analiza inkrementalna: Sekukinumab vs Komparator (% zmiana względem analizy podstawowej)					
Adalimumab		0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	52,44 (25,59 %)	0,00 (0,00 %)	
Etanercept		0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	52,44 (25,59 %)	0,00 (0,00 %)	
Infliksymab		-4 896,36 (56,41 %)	0,00 (0,00%)	52,44 (25,59 %)	0,00 (0,00 %)	
Golimumab		0,00 (0,00%)	0,00 (0,00%)	52,44 (25,59 %)	0,00 (0,00 %)	
Certolizumab pegol		0,00 (0,00%)	0,00 (0,00 %)	52,44 (25,59 %)	0,00 (0,00 %)	

Dodatkowo w celu zweryfikowania przyjętych w modelu założeń na wnioskowanie końcowe, analitycy Agencji uwzględnili w modelu jednakowe okresy monitorowania skuteczności leczenia dla terapii TNF- α oraz dla terapii sekukinumabem. Przeanalizowano scenariusze, w których ocena odpowiedzi na leczenie oraz ocena małej aktywności choroby dla każdej terapii dokonywana jest odpowiednio w 12 i 48 tyg.; 14 i 50 tyg. oraz w 16 i 52 tyg. Rozważono jedynie wariant z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu RSS.

Pomimo, że uzyskane wyniki cechuje duża rozbieżność w stosunku do analizy podstawowej Wnioskodawcy (w zakresie od -36,84 do 117,17 % w zależności od przyjętego scenariusza i porównywanego leku), to uzyskane wyniki nie wpływają na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy. Największy wpływ na rozbieżność wyników względem analizy podstawowej mają różnice w schematach dawkowania poszczególnych leków i związany z tym różny czas naliczania kosztów terapii w modelu. Sekukinumab, z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS, pozostaje terapią droższą jedynie w stosunku do terapii certolizumabem pegol. Wskazuje to na stabilność oszacowań Wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Wyniki analizy wrażliwości Agencji. Ocena odpowiedzi na leczenie oraz ocena małej aktywności choroby dla każdej terapii dokonywana jest odpowiednio w 12 i 48 tyg.; 14 i 50 tyg. 16 i 52 tyg.

Komparator	Analiza inkrementalna: Sekukinumab vs Komparator					Suma [PLN] (% zmiana względem analizy podstawowej)
	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt kwalifikacji [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt leczenia standardowego [PLN]	
Analiza podstawowa: Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana jest w 12 tyg. dla terapii TNF-α / 16 tyg. dla terapii sekukinumabem oraz ocena małej aktywności dokonywana jest w 48 tyg. dla terapii TNF-α / 52 tyg. dla terapii sekukinumabem.						
Adalimumab		0,00	0,00	41,76	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	41,76	0,00	
Infliksymab		-3130,50	0,00	41,76	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	41,76	0,00	
Certolizumab pegol		0,00	0,00	41,76	0,00	
Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana jest w 12 tyg. oraz ocena małej aktywności dokonywana jest w 48 tyg. jednakowo dla terapii TNF-α i terapii sekukinumabem.						
Adalimumab		0,00	0,00	-92,63	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	-92,63	0,00	
Infliksymab		-3 130,50	0,00	-92,63	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	-92,63	0,00	
Certolizumab pegol		0,00	0,00	-92,63	0,00	
Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana jest w 14 tyg. oraz ocena małej aktywności dokonywana jest w 50 tyg. jednakowo dla terapii TNF-α i terapii sekukinumabem.						
Adalimumab		0,00	0,00	-255,59	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	-255,59	0,00	
Infliksymab		-3 130,50	0,00	-255,59	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	-255,59	0,00	
Certolizumab pegol		0,00	0,00	-255,59	0,00	
Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana jest w 16 tyg. oraz ocena małej aktywności dokonywana jest w 52 tyg. jednakowo dla terapii TNF-α i terapii sekukinumabem.						
Adalimumab		0,00	0,00	-116,81	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	-116,81	0,00	
Infliksymab		-3 263,18	0,00	-116,81	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	-116,81	0,00	
Certolizumab pegol		0,00	0,00	-116,81	0,00	

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu zarówno w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i leczonych inhibitorami TNF-α pochodzą z opublikowanych prac: McInnes 2015 i Kavanaugh 2016 prezentujących wyniki badania FUTURE 2 oraz z ChPL Cosentyx (sekukinumab).

Dla komparatorów dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania: ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1 (adalimumab); Mease 2000, Mease 2004 (etanercept); IMPACT, IMPACT 2 (infliksymab); GO-REVEAL (golimumab) oraz RAPID-PsA.(certolizumab pegol).

Skuteczność kliniczna

Odsetek pacjentów uzyskujących adekwatną odpowiedź na leczenie oszacowano na podstawie średniej ważonej odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg parametru PsARC w 12./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii. Uzyskaną wartość zaimplementowano do modelu dla każdej substancji czynnej. Do obliczenia tego parametru nie wykorzystano danych z badania FUTUE 2 dla sekukinumabu, gdyż parametr ten raportowano tylko dla 24 tygodnia badania.

Prawdopodobieństwo uzyskania małej aktywności choroby uzyskano na podstawie średniej ważonej odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR50, parametru raportowanego w 24. tygodniu w ramach badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. Uzyskaną wartość zaimplementowano do modelu dla każdej substancji czynnej.

W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej nie były raportowane wyniki dla postaci osiowej ŁZS. Ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie dokonano w oparciu o kryteria zajęcia stawów obwodowych.

Dodatkowe uwagi przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

Struktura modelu

Biorąc pod uwagę, iż dla każdej z analizowanych terapii użyto takich samych wartości odsetków dot. oceny odpowiedzi na leczenie i uzyskania utrzymującej się małej aktywności choroby, które uwarunkowują ilość pacjentów leczonych i czas trwania terapii w ramach uzgodnionego programu lekowego, największy wpływ na wyniki analizy mają koszty uwzględnionych leków.

Koszty

W celu oszacowania kosztów inhibitorów TNF- α Wnioskodawca posiłkował się komunikatem DGL za styczeń 2017 r. Uwzględnienie danych NFZ należy uznać za słuszne, gdyż przedstawiają one rzeczywiste nakłady płatnika publicznego na refundację leków. W dniu 24 maja 2017 r. udostępniono komunikat DGL przedstawiający wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres styczeń - luty 2017. Uwzględnienie w modelu przedstawionych w aktualnym komunikacie kosztów ponoszonych na refundację leków, nie wpływa istotnie na zmianę wyników względem analizy podstawowej Wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości nie testowano odmiennych cen komparatorów. W związku z zarejestrowaniem przez EMA 22.03.2017 r. preparatów biopodobnych dla leku Humira (adalimumab), tj. Amgevita i Solymbic, w analizie wrażliwości należałoby przetestować niższą cenę adalimumabu. Także stopniowe zwiększanie kosztów ponoszonych na refundację tańszego leku biopodobnego Benapali (etanercept) oraz zarejestrowanie przez EMA 13.02.2017 r. kolejnego preparatu biopodobnego Lilmior (etanercept) może zmniejszyć wydatki NFZ ponoszone na refundację etanerceptu.

Inne

Arbitralnie przyjęto założenie, iż średnia masa pacjenta wynosi 70 kg. Jednakże parametr ten wpływa wyłącznie na koszt terapii infliksymabem, gdyż dawka tego leku zależy od masy ciała pacjenta. Ponadto parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji modelu. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych Medline oraz Cochrane Library nie odnaleziono analiz ekonomicznych dot. wnioskowanego wskazania.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone przez analityków Agencji.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy porównawczej (porównanie pośrednie) efektywności klinicznej sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu oraz certolizumabu pegol w terapii ŁZS, która wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparatory wybrano wszystkie inhibitory TNF- α stosowane w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oraz inhibitorów TNF- α , istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz golimumabem w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest tańsze o odpowiednio [REDACTED].

Natomiast stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii certolizumabem pegol w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest droższe o [REDACTED].

W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ, zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem oraz certolizumabem pegol jest droższe o odpowiednio [REDACTED].

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wrażliwości (rozdział 5.2.3. „Wyniki analiz wrażliwości”) oraz testowane przez analityków Agencji parametry (rozdział 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”) wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Ponadto patrz ograniczenia do analizy Wnioskodawcy, wskazane przez analityków AOTMiT w rozdziale 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej stosowania sekukinumabu, golimumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i certolizumabu pegol w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2018-2019).

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji leku Cosentyx (sekukinumab) 150 mg w leczeniu ŁZS (brak kosztów) oraz stosowanie adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, certolizumabu pegol (leki finansowane w ramach programu B.35).

W scenariuszu nowym założono refundację Cosentyx (sekukinumab) 150 mg w leczeniu ŁZS oraz stosowanie adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, certolizumabu pegol (leki finansowane w ramach programu B.35).

W analizie rynku leków biologicznych wykorzystano dane dotyczące udziału poszczególnych leków w programie lekowym leczenia ŁZS opublikowane w Analizie Weryfikacyjnej preparatu Cimzia (dane z lat 2013-2016 udostępnione przez NFZ, przy czym w analizie wykorzystano dane za lata 2014-2016, tj. okres, w którym w programie lekowym dostępny był golimumab) [AWA 2016 Cimzia ŁZS] oraz dane NFZ zawarte w kwartalnym sprawozdaniu z działalności [Sprawozdanie NFZ 2017], które dotyczą IV kwartału 2016 roku.

Udziały poszczególnych leków biologicznych w rynku analizowano oddzielnie w trzech scenariuszach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania w tych scenariuszach było:

- prognozowanie rozwoju rynku sekukinumabu;
- prognozowanie rozwoju pozostałych leków w programie lekowym.

Prognozowanie rozwoju rynku sekukinumabu oparto na obserwacji rozwoju rynku golimumabu, który został wprowadzony do programu lekowego w marcu 2014 roku. W tym celu Wnioskodawca wykorzystał dane z AWA 2016 Cimzia ŁZS, które odzwierciedlają 2-letni rozwój rynku golimumabu.

Przyjęto założenie, że sekukinumab będzie rozwijał się w sposób analogiczny do golimumabu, tj. jego średnioroczny przyrost wyniesie 6,9%. Ze względu na fakt, że wniosek refundacyjny dla sekukinumabu dotyczy I linii leczenia, przyjęto założenie, że udział tego leku będzie proporcjonalnie niższy w stosunku do udziału poszczególnych linii leczenia w całej populacji leczonej. Analizując udział I i II linii w programie lekowym B.35 zaobserwowano zmniejszający się udział pacjentów kwalifikowanych do I linii względem II linii. W oparciu o regresję liniową oszacowano, że w 2018 i 2019 roku średnio 74,15% i 70,51% pacjentów będą stanowili pacjenci kwalifikowani do I linii leczenia. W oparciu o te dane skorygowano wzrost **udziału sekukinumabu** w rynku w poszczególnych latach i wyniósł on w analizie **6,4%** i **12%** odpowiednio w **2018 i 2019 roku**.

Prognozy rozwoju rynku pozostałych leków uzależniono jedynie od prognozy rozwoju rynku golimumabu. We wszystkich nowych scenariuszach założono, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z niskiego udziału infliksymabu w rynku, co prawdopodobnie związane jest ze sposobem

podania tego leku (podanie dożylnie w ramach hospitalizacji). Z kolei rynek adalimumabu i etanerceptu jest ustabilizowany względem siebie. Udział certolizumabu będzie rozwijał się tak jak założono rozwój rynku sekukinumabu, przy czym ze względu na uwzględnienie korekty II linii w szacunkach liczebności populacji docelowej, roczny przyrost rynku odpowiada przyrostowi rynku dla golimumabu.

W analizie przyjęto 3 możliwe scenariusze rozwoju rynku golimumabu oparte na danych historycznych.

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym rozwój rynku golimumabu szacowano na podstawie danych opublikowanych przez AOTMiT [AWA 2016 Cimzia ŁZS] i danych NFZ [Sprawozdanie NFZ 2017] – oszacowany wzrost w wysokości 3,9% rocznie.
- w scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie, że rynek golimumabu nie ulegnie zmianie w stosunku do danych z 2016 roku – oszacowany wzrost w wysokości 0% rocznie.
- w scenariuszu minimalnym rozwój rynku golimumabu szacowano na podstawie danych opublikowanych przez AOTMiT [AWA 2016 Cimzia ŁZS] i danych NFZ [Sprawozdanie NFZ 2017] – oszacowany wzrost w wysokości 7,1% rocznie.

W tabeli poniżej zestawiono szacunki dotyczące udziału poszczególnych leków w programie lekowym w scenariuszu nowym.

Tabela 110. Zakładany udział poszczególnych leków w rynku – scenariusze nowe

Lek biologiczny	1. rok			2. rok		
	Scenariusz podstawowy	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Scenariusz podstawowy	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Adalimumab	41,6%	37,1%	47,1%	33,2%	26,9%	40,9%
Etanercept	13,9%	12,4%	15,8%	11,1%	9,0%	13,7%
Golimumab	22,8%	28,7%	15,5%	24,8%	33,2%	14,5%
Infl ksymbab	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%
Certolizumab	11,2%	11,2%	11,2%	14,8%	14,8%	14,8%
Sekukinumab	6,4%	6,4%	6,4%	12,0%	12,0%	12,0%

Warianty analizy

W scenariuszu minimalnym założono, że:

- względny udział dostępnych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, etanerceptu i certolizumabu) zdeterminowany jest zmianą rynku golimumabu oszacowaną na podstawie danych z lat 2014-2016 – oszacowany wzrost w wysokości 7,1% rocznie.
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom;
- koszty terapii odpowiadają minimalnym oszacowanym w analizie minimalizacji kosztów.

W scenariuszu maksymalnym założono, że:

- względny udział dostępnych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, etanerceptu i certolizumabu) pozostaje bez zmian i odpowiada temu z 2016 roku – oszacowany wzrost w wysokości 0% rocznie.
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom;
- koszty terapii odpowiadają maksymalnym oszacowanym w analizie minimalizacji kosztów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku sekukinumab wynika z podziału rynku pomiędzy poszczególne inhibitory TNF- α refundowane we wskazaniu ŁZS. Szczegółowe założenia dotyczące podziału rynku przedstawiono w rozdziale 6.1.1.

Ponadto w oparciu o sprawozdania NFZ, oszacowano, że 30% populacji leczonej spełnia kryteria dermatologiczne. Odsetek ten przyjęto zakładając, że pacjenci z kryteriami dermatologicznymi leczeni są w oddziałach lub poradniach dermatologicznych (w 2016 roku 30% pacjentów w programie B.35 leczona była w takich warunkach). Ponieważ populacja ta nie stanowi populacji docelowej, szacunki skorygowano o tę populację. Populację skorygowano również o estymowany odsetek pacjentów leczonych w 1 linii (74,1% i 70,5% odpowiednio dla lat 2018 i 2019).

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie [redacted] refundacji (scenariusz podstawowy).

W scenariuszu maksymalnym liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie [redacted] refundacji, natomiast w scenariuszu minimalnym – na poziomie [redacted].

Koszty

W analizie wykorzystano roczne koszty leczenia oszacowane w analizie minimalizacji kosztów (CMA). Koszty te uwzględniają:

- koszty substancji czynnych;
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszt podania;
- koszty monitorowania;
- koszty standardowego leczenia.

Wnioskodawca oszacował pełny koszt leczenia, tj. koszt skorygowany o średni czas przebywania w programie. W tym celu koszty oszacowane w CMA podzielono przez średnią część roku, w którym pacjent jest leczony. Wyliczony w ten sposób średni koszt pacjento-roku terapii pomnożono dodatkowo przez współczynnik korekty związany z faktem, że pacjenci leczeni sekukinumabem przebywają w programie dłużej (pierwsza ocena skuteczności jest po 16 tyg., dla pozostałych leków w programie po 12 tyg.) i obliczona średnia może zaniżać rzeczywiste koszty terapii. Współczynnik korekty jest ilorazem średniej części roku w którym pacjent jest leczony dla sekukinumabu i dla pozostałych leków w programie.

Obliczenia kosztowe przeprowadzono dla parametrów podstawowych CMA oraz dla dwóch skrajnych scenariuszy generujących odpowiednio minimalne lub maksymalne koszty w CMA. Zestaw parametrów użytych do zdefiniowania maksymalnych i minimalnych kosztów opracowano w oparciu o jednoczynnikową analizę wrażliwości, w której scenariusze A1, B1, C1 i D1 generują maksymalne koszty, a scenariusze A2, B2 i D2 – minimalne (zebrane parametry tych scenariuszy posłużyły do zdefiniowania minimalnych i maksymalnych kosztów).

Komentarz analityków Agencji:

W BIA uwzględniono koszty bez dyskontowania. Z tego względu w BIA koszty terapii są wyższe od tych przedstawionych w analizie podstawowej w CMA.

Tabela 111. Dane kosztowe wykorzystane w analizie

Interwencja	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – base [PLN]	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – max [PLN]	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – min [PLN]
Adalimumab	44 747,32	44 846,99	46 221,58
Etanercept	40 464,40	40 527,85	41 969,71
Golimumab	42 002,41	42 423,24	43 346,52
Infl ksymbab	38 271,15	39 184,37	38 581,65
Certolizumab	32 698,17	33 409,57	33 698,08
Sekukinumab 150 (bez RSS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku (bez RSS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sekukinumab 150 (RSS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku (RSS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 112. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 113. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy, scenariusz podstawowy bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	1. rok [PLN]	2. rok [PLN]
Scenariusz obecny podstawowy		
SUMA, w tym:	26 497 012	27 642 214
• adalimumab	12 667 476	11 416 961
• etanercept	3 833 864	3 455 391
• golimumab	6 506 701	7 990 672
• infliksymab	997 926	1 056 432
• certolizumab	2 491 045	3 722 759
• sekukinumab	0	0
○ sekukinumab – lek	0	0
Scenariusz nowy podstawowy		
SUMA, w tym:	26 859 726 ■	28 326 565 ■
• adalimumab	11 911 840	10 100 768
• etanercept	3 605 168	3 057 040
• golimumab	6 118 566	7 069 475
• infliksymab	1 005 493	1 068 296
• certolizumab	2 342 450	3 293 584
• sekukinumab	1 876 209 ■	3 737 402 ■
○ sekukinumab – lek	1 816 765 ■	3 618 989 ■
Koszt inkrementalny		
SUMA, w tym:	362 713 ■	684 352 ■
• adalimumab	-755 636	-1 316 192
• etanercept	-228 696	-398 351
• golimumab	-388 136	-921 196
• infliksymab	7 568	11 864
• certolizumab	-148 595	-429 174
• sekukinumab	1 876 209 ■	3 737 402 ■
○ sekukinumab – lek	1 816 765 ■	3 618 989 ■

Łączny koszt stosowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1 876 209 PLN ■ w 1. roku i 3 737 402 PLN ■ w 2. roku.

Wprowadzenie finansowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 362 713 PLN w 1. roku i 684 352 PLN w 2. roku – w przypadku braku RSS
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: ■ – w przypadku stosowania RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 114. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany Wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, że Cosentyx będzie stosowany [] pacjentów w pierwszym roku i [] pacjentów w drugim roku (sc. nowy), z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Według ekspertów klinicznych liczba pacjentów zgodna z proponowanym wskazaniem refundacyjnym będzie wynosić od 50 do 100 osób rocznie. W związku z tym oszacowania Wnioskodawcy są zgodne z oszacowaniami ekspertów w przypadku scenariusza maksymalnego. Wsze kie wątpliwości Agencji do przyjętych założeń i modelu Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.4.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2018-2019).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wątpliwość budzi rozbieżność w zakresie przyjętych udziałów poszczególnych leków w rynku leków biologicznych (w tym: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab, sekukinumab) w scenariuszu najbardziej prawdopodobny w 1 i 2 roku analizy, pomiędzy wersją papierową BIA Wnioskodawcy, a przekazanym modelem BIA Wnioskodawcy „Cosentyx 150 ŁZS BIA 20170517”. Agencja założyła udziały dla poszczególnych terapii bazując na modelu otrzymanym od Wnioskodawcy „Cosentyx 150 ŁZS BIA 20170517”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej Wnioskodawcy za technologie alternatywną dla sekukinumabu przyjęto leki biologiczne adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab pegol, (leki finansowane w ramach programu B.35). Jednocześnie patrz rozdz. 3.6. AWA – ocena wyboru komparatora wg analityków Agencji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	Wsze kie wątpliwości Agencji do przyjętych założeń i modelu Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.4.1 niniejszej AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W BIA Wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. Wątpliwość budzi rozbieżność w zakresie uzyskanych wartości kosztów inkrementalnych w scenariuszu maksymalnym, pomiędzy wersją papierową BIA Wnioskodawcy, a przekazanym modelem BIA Wnioskodawcy „Cosentyx_150_ŁZS_BIA_20170517”. Agencja przedstawił obydwie wartości kosztów inkrementalnych w rozdziale 6.4.2. „Wyniki analiz wrażliwości”.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Według ekspertów klinicznych istnieje możliwość stosowania dawki 150 mg również u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w związku z tym liczba pacjentów, którą wskazał Wnioskodawca może ulec zwiększeniu.

W BIA Wnioskodawcy przyjęto odsetek zakładający, że pacjenci z kryteriami dermatologicznymi stanowią 30% pacjentów w programie B.35. Natomiast zgodnie z informacją otrzymaną od eksperta odsetek ten wynosi około 70%.

Pomimo wnioskowania o refundację leku w ramach nowej grupy limitowej, autorzy BIA Wnioskodawcy nie wskazali dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, a jedynie odnieśli się do barku spełnienia kryteriów utworzenia wspólnej grupy limitowej zawartych w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. W ramach uzupełnienia analiz przedstawili wyjaśnienie, mówiące że „Art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji przedstawia warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej w warunkach, w których w myśl art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji zachodzą warunki utworzenia wspólnej grupy limitowej. Zatem art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest podrzędny (warunkowany) art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji – tj. ma znaczenie tylko w kontekście spełnienia warunków art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Ponieważ warunki zawarte w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji nie zachodzą we wnioskowanym wskazaniu, odnoszenie się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest bezprzedmiotowe”.

Wątpliwości budzi sposób modelowania odsetka pacjentów za pomocą regresji liniowej. Zgodnie z przeprowadzonym testem Shapiro-Wilka reszty nie mają rozkładu normalnego, co jest jednym z założeń przy regresji liniowej. Należy również zauważyć, że przy dłuższej prognozie odsetek pacjentów byłby ujemny.

Ponadto wątpliwość budzi rozbieżność w zakresie przyjętych udziałów poszczególnych leków w rynku leków biologicznych (w tym: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab pegol, sekukinumab) w scenariuszu najbardziej prawdopodobny w 1 i 2 roku analizy, pomiędzy wersją papierową BIA Wnioskodawcy, a przekazanym modelem BIA Wnioskodawcy „Cosentyx_150_ŁZS_BIA_20170517”. Agencja przedstawiła wyniki BIA Wnioskodawcy bazując na modelu „Cosentyx_150_ŁZS_BIA_20170517”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 115. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy, scenariusz minimalny bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	1. rok [PLN]	2. rok [PLN]
Scenariusz obecny minimalny		
SUMA, w tym:	21 679 036	22 039 717
• adalimumab	9 279 978	7 413 475
• etanercept	2 820 192	2 252 961
• golimumab	6 738 830	8 570 501
• infliksymab	799 592	826 254
• certolizumab	2 040 444	2 976 526
• sekukinumab	0	0
○ sekukinumab – lek	0	0

Kategoria kosztów	1. rok [PLN]	2. rok [PLN]
Scenariusz nowy minimalny		
SUMA, w tym:	21 756 629	22 235 360
• adalimumab	8 660 735	6 485 979
• etanercept	2 632 004	1 971 094
• golimumab	6 289 155	7 498 251
• infliksymab	799 592	826 254
• certolizumab	1 904 287	2 604 134
• sekukinumab	1 470 855	2 849 647
o sekukinumab – lek	1 375 436	2 664 781
Wydatki inkrementalne		
SUMA, w tym:	77 593	195 643
• adalimumab	-619 243	-927 495
• etanercept	-188 188	-281 867
• golimumab	-449 675	-1 072 250
• infliksymab	0	0
• certolizumab	-136 157	-372 391
• sekukinumab	1 470 855	2 849 647
o sekukinumab – lek	1 375 436	2 664 781

Łączny koszt stosowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu minimalnym na [bez RSS (z RSS)]: 1 470 855 PLN w 1. roku i 2 849 647 PLN w 2. roku.

Wprowadzenie finansowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 77 593 PLN w 1. roku i 195 643 PLN w 2. Roku – w przypadku braku RSS
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: - – w przypadku stosowania RSS.

Tabela 116. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy, scenariusz maksymalny bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	1. rok [PLN]	2. rok [PLN]
Scenariusz obecny maksymalny		
SUMA, w tym:	30 987 437	32 816 610
• adalimumab	16 642 658	16 532 537
• etanercept	5 033 656	5 000 350
• golimumab	5 177 699	5 550 746
• infliksymab	1 183 992	1 269 298
• certolizumab	2 949 432	4 463 679
• sekukinumab	0	0
o sekukinumab – lek	0	0
Scenariusz nowy maksymalny		
SUMA, w tym:	31 667 047	34 050 279
• adalimumab	15 735 397	14 741 009
• etanercept	4 759 251	4 458 493
• golimumab	4 895 441	4 949 246
• infliksymab	1 199 488	1 293 592
• certolizumab	2 788 646	3 979 978
• sekukinumab	2 288 824	4 627 960
o sekukinumab – lek	2 216 324	4 481 368

Kategoria kosztów	1. rok [PLN]	2. rok [PLN]
Koszt inkrementalny		
SUMA, w tym:	679 609	1 233 669
• adalimumab	-907 261	-1 791 528
• etanercept	-274 406	-541 857
• golimumab	-282 258	-601 500
• infliksymab	15 496	24 295
• certolizumab	-160 786	-483 701
• sekukinumab	2 288 824	4 627 960
o sekukinumab – lek	2 216 324	4 481 368

Łączny koszt stosowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu maksymalnym na [bez RSS (z RSS)]: 2 288 824 PLN w 1. roku i 4 627 960 PLN w 2. roku.

Wprowadzenie finansowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi [bez RSS (z RSS)]: 679 609 PLN w 1. roku i 1 233 669 PLN w 2. roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczone wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Łączny koszt stosowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1 876 209 PLN w 1. roku i 3 737 402 PLN w 2. roku.

Wyniki analizy inkrementalnej Wnioskodawcy w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku sekukinumab będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 362 713 PLN w 1. roku i 684 352 PLN w 2. Roku – w przypadku braku RSS
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [] – w przypadku stosowania RSS.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla rytuksymabu. Wybór leków wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym należy spodziewać się generowania oszczędności od 2017 r.

Rytuksymab jest stosowany w ramach programów lekowych i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu.

Następstwem wprowadzenia tańszych odpowiedników jest ograniczenie wydatków szpitali, związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków refundacyjnych. Wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programów lekowych z użyciem rytuksymabu do stosowania tańszych odpowiedników spowoduje automatyczne przejęcie całości rynku przez tańsze odpowiedniki.

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet.

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane roczne koszty refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatów rytuksymabu w latach I-II przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników. Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 10 372 254 zł na rok, tj. 20 744 508 zł w perspektywie 2 kolejnych lat, a więc kwotę przekraczającą szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią ŁZS w perspektywie 2 kolejnych lat.

Tabela 117. Roczne koszty refundacji odpowiedników preparatów rytuksymabu [PLN]

Nazwa, postać, dawka leku	Refundacja obecnych preparatów		Refundacja odpowiedników		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników		
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	Razem
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	46 103 839 zł	46 103 839	43 614 522	43 614 522	2 489 317	2 489 317	4 978 634
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	157 234 573	157 234 573	149 351 636	149 351 636	7 882 937	7 882 937	15 765 874
RAZEM	203 338 413	203 338 413	192 966 159	192 966 159	10 372 254	10 372 254	20 744 508

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii AOTMiT

- 1) Należy wskazać iż wnioskowane wskazanie tj.: „w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego” jest rozbieżne z rekomendacjami EULAR 2015 oraz GRAPPA 2015:
 - a) Wytyczne EULAR 2015 pozycjonują sekukinumab wraz z ustekinumabem, jako opcję terapeutyczną, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów obwodowych i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh, u których terapia inhibitorem TNF- α nie jest wskazana („In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNFis are not appropriate, bDMARDs targeting interleukin (IL) 12/23 or IL-17 pathways may be considered”).
 - b) Wytyczne GRAPPA 2015 wymieniają sekukinumab oraz ustekinumab, jako leki z grupy inhibitorów IL-17. Autorzy wytycznych zalecają warunkowe użycie tej klasy leków [„Recommended (conditional)”] w określonych stanach klinicznych, ze względu na fakt, iż podczas tworzenia rekomendacji, dane na temat ich skuteczności i bezpieczeństwa z badań fazy III były dostępne wyłącznie w postaci abstraktów. Natomiast wytyczne silnie zalecają stosowanie inhibitorów TNF- α [„Recommended (strong)”] u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh.
- 2) Biorąc pod uwagę wnioski, przedstawione w analizie efektywności klinicznej Wnioskodawcy, tj.: „sekukinumab w dawce 150 mg stanowi równoważny lek w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do innych leków biologicznych refundowanych w Polsce w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.”, wątpliwości mogą budzić odmienne czasy oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz monitorowania terapii między inhibitorami TNF- α oraz terapii sekukinumabem. Jeżeli terapie te charakteryzuje jednakowa skuteczność, to istnieje ryzyko, iż u części pacjentów tj. leczonych nieskutecznie sekukinumabem, ocena odpowiedzi zostanie dokonana zbyt późno, narażając pacjentów na stosowanie nieoptymalnego leczenia i zwiększając koszty terapii ponoszone przez płatnika publicznego.
- 3) W uzgodnionym programie lekowym występuje nieprecyzyjność. Zgodnie z pkt 5 ppkt 3 „utrzymywanie się przez okres 11-15 miesięcy niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego” jest kryterium wyłączenia z programu lekowego. W programie nie sprecyzowano, czy do wspomnianej oceny należy zastosować kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit a tiret pierwsze, czy kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit. a tiret drugie dla oceny wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC lub zastosować kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit b tiret pierwsze, czy kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit. b tiret drugie dla oceny wg DAS 28 lub DAS dla postaci odwodowej ŁZS, oraz odpowiednio, czy należy zastosować kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 2 lit. a tiret pierwsze, czy w pkt 3 ppkt 2 lit a tiret drugie dla postaci osiowej ŁZS.

Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów

Tabela 118. Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów

Ekspert	Treść uwagi
Prof. Dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Nie mam uwag. Program może zostać zaakceptowany w obecnej formie.
prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<p>Dlaczego terapia sekukinumabem ma nie dotyczyć chorych bez występującej jednocześnie łuszczycy plackowatej z nasileniem umiarkowanej do ciężkiego? (jak jest to zgodne z zapisem w ChPL?)</p> <p>Dlaczego terapia sekukinumabem ma dotyczyć chorych nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF alfa?</p> <p>W wytycznych EULAR w wyjaśnieniu zalecenia 6 i 10, grupa ekspertów opisuje badania w których szybkość odpowiedzi na sekukinumab była niższa u chorych wcześniej leczonych lekami z grupy anty-TNFalfa, ale jednak była.</p> <p>Proponuję pozostawić możliwość leczenia sekukinumabem - warunkowo, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego, w ściśle uzasadnionych przypadkach medycznych np. schodzenia towarzyszące, infekcje, preferencje chorego.</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25 i 26 maja 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Cosentyx/sekukinumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji w tym 2 pozytywne, 3 pozytywne z ograniczeniami i jedną negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na podobną skuteczność sekukinumabu w porównaniu do innych inhibitorów TNF- alfa.

W rekomendacji negatywnej (IQWIG 2016) zwraca się uwagę na niewykazanie dodatkowej korzyści terapii sekukinumabem.

Na stronie walijskiej Agencji AWMSG odnaleziono informację, że AWMSG czeka na rekomendację NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 119. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cosentyx (sekukinumab)

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
NICE (Anglia i Walia) 2017	Pozytywna z ograniczeniem	<u>Zaleca się stosowanie sekukinumabu</u> w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem gdy: - jest on stosowany zgodnie z wytycznymi NICE - u osób nieopowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa przez 12 tygodni bądź u osób które przestały odpowiadać na terapię po 12 tygodniach - występują przeciwwskazania do terapii anty-TNF-alfa, ale leczenie nimi w przeciwnym razie byłoby brane pod uwagę.
SMC (Szkocja) 2016	Pozytywna z ograniczeniem	Sekukinumab (Cosentyx) <u>został zaakceptowany w ograniczonym użytku</u> w ramach NHS Scotland. Wskazanie oceniane: w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej ŁZS u dorosłych pacjentów, jeśli odpowiedź na wcześniejszy LMPCh była nieodpowiednia. Ograniczenie SMC: użycie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwa LMPCh w monoterapii lub skojarzeniu.
PBAC (Australia) 2016	Pozytywna z ograniczeniem	PBAC <u>rekomenduje wprowadzenie sekukinumabu</u> na listę leków refundowanych w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci ŁZS, na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z certolizumabem pegol i ustekinumabem. PBAC uznał, że wykazano podobną skuteczności w porównaniu do certolizumabu pegol i ustekinumabu, ale nie do adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu czy golimumabu. PBAC uznał, że sekukinumab, ustekinumab i certolizumab pegol powinny być traktowane jako terapie wymienne.
HAS (Francja) 2014	Pozytywna	HAS <u>rekomenduje włączenia sekukinumabu</u> (stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem) na listę leków refundowanych, w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na LMPCh okazała się niewystarczająca, <u>przy czym korzyść z terapii lekiem Cosentyx 150 mg określono jako umiarkowaną (brak dodatkowych korzyści w stosunku do obecnie dostępnych leków).</u> Opinię poparto poniższymi stwierdzeniami:

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> •trudność oceny efektu terapeutycznego na podstawie badania FUTURE 2 ze względu na włączenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do leczenia biologicznego (pacjenci dotychczas nieleczeni LMPCh); •brak możliwości porównania z inhibitorami TNF; •brak udowodnionej skuteczności w zakresie spowolnienia procesu uszkodzenia stawów (choć istnieją terapie pozwalające na osiągnięcie takiej korzyści).
<p style="text-align: center;">IQWiG (Niemcy) 2016</p>	<p>Negatywna</p>	<p>W dokumencie IQWiG-Berichte – Secukinumab (new therapeutic indication) –Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1, IQWiG Reports – Commission No. A15-53 z 2016 roku <u>nie wykazano dodatkowej korzyści</u> terapii sekukinumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na uprzednie leczenie LMPCh ze względu na brak przedstawienia odpowiednich dowodów.</p> <p>Ponadto zgodnie z dokumentem IQWiG sekukinumab jest zarejestrowany i refundowany w Niemczech we wskazaniu: w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca.</p>
<p style="text-align: center;">CADTH (Kanada) 2016</p>	<p>Pozytywna</p>	<p><u>CADTH rekomenduje refundację</u> sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem, w sytuacji, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh jest niewystarczająca, pod warunkiem, że roczny budżet leczenia sekukinumabem nie przekroczy rocznego budżetu leczenia najtańszym refundowanym lekiem biologicznym.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 120. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Cosentyx 150mg.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wymagana zgoda	nie
Belgia	75%	wymagana zgoda	nie
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	40%	brak ograniczeń	nie
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	w warunkach szpitalnych	nie
Irlandia	93%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	100%	brak ograniczeń	nie
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	w warunkach szpitalnych	nie
Portugalia	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Cosentyx 150mg jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 121. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. Dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii</p>	<p>Lek jest skuteczny(...). Biorąc pod uwagę ciężkość łuszczykowego zapalenia stawów, które może doprowadzić do inwalidzstwa, każda terapia, która jest w stanie zapobiec progresji choroby powinna być refundowana ze środków publicznych. Leczenie sekukinumabem jest leczeniem bezpiecznym, u zdecydowanej większości pacjentów nie obserwuje się istotnych działań nieporządanych.</p>	<p>Nie stwierdzam takich przesłanek</p>	<p>-</p>
<p>prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cosentyx wykazuje skuteczność w terapii ŁZS o agresywnym przebiegu co wykazały randomizowane kontrolowane placebo badania kliniczne i ich kontynuacje otwartej fazy - stanowi nową opcję terapeutyczną dla ok.40% pacjentów z ŁZS, dla których wcześniej stosowane leki modyfikujące przebieg choroby i anty-TNF alfa okazały się nieskuteczne - rekomendowane w zaleceniach EULAR z 2015 roku - charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa - w przebiegu terapii wykazano szybką poprawę sprawności fizycznej z wyraźnym pozytywnym wpływem na poczucie jakości życia, funkcjonowanie społeczne i zawodowe - wygodny dla pacjenta i personelu medycznego sposób podawania (podskórnym) i dawkowania leku (co 2 tygodnie) 	<p>-</p>	<p>Lek powinien być wpisany do programu lekowego „ Leczenie łuszczykowego zapalenie stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od przedstawiciela organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.04.2017 r. PLA.4600.669.2016.4.JT (data wpływu do AOTMiT 12.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml (2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze), kod EAN 5909991203832

w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniowych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby [Szczeklik 2013].

Ocenia się, że łuszczycy dotyka około 2% populacji, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% tej grupy chorych. ŁZS w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem postaci z zajęciem stawów kręgosłupa, która znacznie częściej spotykana jest wśród mężczyzn (3 razy częściej) [Szczeklik 2013]. Początek choroby przypada zwykle między 20. a 50. r.ż., choć zdarza się także postać młodzieńcza. Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia ZZSK). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys. [Szczeklik 2013].

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze są objawy stawowe [Bruhl 1987]. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce pacjenci z ŁZS o przebiegu agresywnym leczeni są w ramach programu lekowego B. 35. *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., w ramach programu finansowane jest leczenie:

- adalimumabem
- etanerceptem
- golimumabem
- infliksymabem
- certolizumabem pegol

Najnowsze wytyczne zalecają stosowanie sekukinumabu, u osób u których stosowanie inhibitorów TNF- α nie jest odpowiednie. Wszystkie rekomendacje postępowania klinicznego wśród opcji terapeutycznych w ŁZS, po niepowodzeniu terapii tradycyjnie stosowanymi lekami zalecają stosowanie inhibitorów TNF- α .

Wnioskodawca przyjął adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab oraz certolizumab pegol jako komparatory dla sekukinumabu – patrz również komentarz Agencji zawarty w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Cosentyx (sekukinumab) w porównaniu z placebo przedstawiono na podstawie randomizowanego badania klinicznego FUTURE2. Ponadto wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie do adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu i certolizumabu pegol.

W przypadku porównania skuteczności sekukinumabu 150 mg (w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) i placebo, sekukinumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 16., jak i 24. tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. W przypadku punktów dotyczących ustąpienia enthesitis (zapalenia przyczepów ścięgniastych) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (dla różnicy w zakresie ustąpienia enthesitis, wyrażonej jako iloraz szans i różnica ryzyka oraz dla zmiany wyniku enthesitis).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a wybranymi technologiami opcjonalnymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem i certolizumabem pegol) zarówno w zakresie skuteczności, w przypadku większości analizowanych punktów w 16. i 24. tygodniu obserwacji, dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) oraz zmiennych ciągłych. W zakresie skuteczności, spośród zmiennych dychotomicznych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęły różnice w zakresie PASI75 dla efektów opisanych poprzez iloraz szans w przypadku porównań pośrednich pomiędzy sekukinumabem a etanerceptem i infliksymabem. W zakresie skuteczności, spośród zmiennych ciągłych, istotność statystyczną na niekorzyść sekukinumabu osiągnęła różnica w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonej DAS28-CRP.

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziale: 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.

Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa Cosentyxu w porównaniu z placebo przedstawiono na podstawie randomizowanego badania klinicznego FUTURE 2. Ponadto wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie do etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu, golimumabu i certolizumabu pegol.

W zakresie bezpieczeństwa terapii, nie zidentyfikowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a placebo, dla efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i poprzez różnicę ryzyka (RD).

Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w porównaniu ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi w zakresie trzech (z czterech) głównych kategorii zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz infekcji i zakażeń, a także w przypadku porównań z adalimumabem, etanerceptem, golimumabem i certolizumabem – w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku infliksymabu, jedyny wyjątek stanowi przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dla efektu wyrażonego poprzez różnicę ryzyka: w tym wypadku zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sekukinumabu. Nie wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu FUTURE 2 obserwowane były również w badaniach dla technologii opcjonalnych (jednocześnie część zdarzeń z badań oceniających technologie opcjonalne nie wystąpiła w badaniu FUTURE 2).

Analiza długoterminowych wyników efektywności klinicznej badania FUTURE 2 potwierdziła utrzymanie efektów leczenia sekukinumabem w czasie 1 roku.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy porównawczej (porównanie pośrednie) efektywności klinicznej sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu oraz certolizumabu pegol w terapii ŁZS, która wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparatory wybrano wszystkie inhibitory TNF- α stosowane w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu oraz inhibitorów TNF- α , istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

W związku z nieprzedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę sekukinumabu nad inhibitorami TNF- α we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od

kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted]. Technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest certolizumab pegol (CUR wynosi 27 954,51 PLN/QALY). Oszacowana cena progowa preparatu Cosentyx (sekukinumab) jest niższa od zaproponowanej ceny zbytu netto z uwzględnieniem mechanizmu RSS.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz golimumabem w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest tańsze o odpowiednio [redacted].

Natomiast stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii certolizumabem pegol w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ jest droższe o [redacted].

W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ, zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, golimumabem oraz certolizumabem pegol jest droższe o odpowiednio [redacted].

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wrażliwości (rozdział 5.2.3. „Wyniki analiz wrażliwości”) oraz testowane przez analityków Agencji parametry (rozdział 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”) wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczone wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Łączny koszt stosowania sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1 876 209 PLN [redacted] w 1. roku i 3 737 402 PLN [redacted] w 2. roku.

Wyniki analizy inkrementalnej Wnioskodawcy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku sekukinumab będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 362 713 PLN w 1. roku i 684 352 PLN w 2. roku – w przypadku braku RSS
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] – w przypadku stosowania RSS.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii AOTMiT

- 1) Należy wskazać iż wnioskowane wskazanie tj.: „w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczone wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego” jest rozbieżne z rekomendacjami EULAR 2015 oraz GRAPPA 2015.
- 2) Biorąc pod uwagę wnioski, przedstawione w analizie efektywności klinicznej Wnioskodawcy, tj. iż: „sekukinumab w dawce 150 mg stanowi równoważny lek w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do innych leków biologicznych refundowanych w Polsce w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, nieleczone wcześniej inhibitorami TNF-alfa i bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.”, wątpliwości mogą budzić odmienne czasy oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz monitorowania terapii między inhibitorami TNF- α oraz terapii sekukinumabem. Jeżeli terapię te charakteryzuje jednakowa skuteczność, to istnieje ryzyko, iż u części pacjentów tj. leczonych nieskutecznie sekukinumabem, ocena odpowiedzi zostanie dokonana zbyt późno, narażając pacjentów na stosowanie nieoptymalnego leczenia i zwiększając koszty terapii ponoszone przez płatnika publicznego.
- 3) W uzgodnionym programie lekowym występuje nieprecyzyjność. Zgodnie z pkt 5 ppkt 3 „utrzymywanie się przez okres 11 -15 miesięcy niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci

obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego” jest kryterium wyłączenia z programu lekowego. W programie nie sprecyzowano, czy do wspomnianej oceny należy zastosować kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit. a tiret pierwsze, czy kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit. a tiret drugie dla oceny wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC lub zastosować kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit. b tiret pierwsze, czy kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 1 lit. b tiret drugie dla oceny wg DAS 28 lub DAS dla postaci odwodowej ŁZS, oraz odpowiednio czy należy zastosować kryteria przedstawione w pkt 3 ppkt 2 lit. a tiret pierwsze, czy w pkt 3 ppkt 2 lit. a tiret drugie dla postaci osiowej ŁZS.

4) Ponadto patrz „Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów” rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji w tym 2 pozytywne, 3 pozytywne z ograniczeniami i jedną negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na podobną skuteczność sekukinumabu w porównaniu do innych inhibitorów TNF- alfa.

W rekomendacji negatywnej (IQWiG 2016) zwraca się uwagę na niewykazanie dodatkowej korzyści terapii sekukinumabem.

Na stronie walijskiej Agencji AWMSG odnaleziono informację, że AWMSG czeka na rekomendację NICE.

Szczegółowy opis rekomendacji został przedstawiony w rozdziale 9.

13. Źródła

Analiza kliniczna	
ADEPT	Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Oct;52(10):3279-89.
ChPL Cosentyx	Charakterystyka produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf [data dostępu 07.06.2017 r.]
Genovese 2007	Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH; M02-570 Study Group. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. <i>J Rheumatol.</i> 2007 May;34(5):1040-50. Epub 2007 Apr 15. Erratum in: <i>J Rheumatol.</i> 2007 Jun;34(6):1439.
GO-REVEAL	Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubeck J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Apr;60(4):976-86.
Gottlieb 2013	Gottlieb A, Sigurgueirsson B, Bluvelt A, Mpfou S, Martin R, Papavassilis C. Secukinumab shows substantial improvement in both psoriasis symptoms and physical functioning in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with psoriatic arthritis: A subanalysis of phase 3 multicentre, double-blind, placebo-controlled study [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 2013;65 Suppl:S136.
IMPACT	Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Apr;52(4):1227-36.
IMPACT 2	Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Aug;64(8):1150-7.
Kavanaugh 2016	Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, Wang Z, Mpfou S. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. <i>J Rheumatol.</i> 2016 Jun 15. pii: jrheum.160275.
McInnes 2014	McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014;73:349-356.
McInnes 2015	McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpfou S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.
Mease 2000	Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. <i>Lancet.</i> 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
Mease 2004	Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Jul;50(7):2264-72.
Mease 2014	Mease P, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab, a Human anti-interleukin-17A monoclonal antibody. <i>Arthritis Rheum.</i> 2014;66: S423-S424.
RAPID-PsA	Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Oct 16 <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2014) 73:1 (48-55). Date of Publication: January 2014.
SPIRIT-P1	Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lin CY, Braun DK, Lee CH, Gladman DD; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Aug 23. pii: annrheumdis-2016-209709. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustochowicz W. Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> , 2012; 2: 93-102.
Stolwijk 2012	Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD, Epidemiology of Spondyloarthritis. <i>Rheum Dis Clin N Am</i> 38 (2012) 441-476.
Szczeklik 2015	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
Wilson 2009	Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. <i>J Rheumatol</i> 2009;36(2):361-7.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
BSR 2012	Coates L, Tillett W, Chandler D, Helliwell P, Korendowych E, Kyle S, McInnes IB, Oliver S, Ormerod A, Smith C, Symmons D, Waldron N, McHugh NJ. The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics.
CADTH 2016	SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis March 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf [Dostęp: 26.05.2017].
EULAR 2012	Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies Annals of Rheumatic Diseases, 2012; 71: 4-12.
EULAR 2015	Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):499-510
FGE 2014	Richard MA, Barnette T, Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Aractingi S, Aubin F, Beylot-Barry M, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Ortonne JP, Cantagrel A, Paul C. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Aug;28 Suppl 5:3-12. doi: 10.1111/jdv.12560.
G-BA 2016	Rekomendacja agencji G-BA: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/208/#tab/beschluesse [Dostęp: 29.08.2016].
GRAPPA 2009	Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Sep;68(9):1387-94.
GRAPPA 2015	Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 May;68(5):1060-71.
HAS 2016	Brief summary of the transparency committee opinion cosentyx (secukinumab), anti-interleukin-17A immunosuppressant. May 2016. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2633888/fr/cosentyx-rhumatisme-psoriasique [Dostęp: 26.05.2017].
IQWiG 2016	Secukinumab (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. March 2010. https://www.iqwig.de/en/press/pressemitteilungen/press-releases/secukinumab-in-active-ankylosing-spondylitis-or-psoriatic-arthritis-added-benefit-not-proven.7210.html [Dostęp: 26.05.2017].
MAYO 2014	Wytyczne MAYO: http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/basics/treatment/con-20015006 [Dostęp: 29.08.2016].
NHSC 2012	Wytyczne NHSC: http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/secukinumab-for-active-and-progressive-psoriatic-arthritis/ [Dostęp: 29.08.2016].
NICE 2017	Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. May 2017. www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag521 [Dostęp: 26.05.2017].
PBAC 2016	SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/positive-recommendations-2016-03.docx . March 2016 [Dostęp: 26.05.2017].
PTD 2010	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). Przegl Dermatol 2010, 97, 1–13.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guidance. October 2010. [Dostęp: 26.05.2017].
SMC 2016	Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) SMC No. (1167/16). July 2016. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_sA_FINAL_July_2016_for_website.pdf
SSR 2011	Jose Luis Fernández Sueiro, Xavier Juanola Roura, Juan de Dios Cañete Crespillo, Juan Carlos Torre Alonso, Rosario García de Vicuña, Rubén Queiro Silva, Rafael Ariza Ariza, Enrique Batlle Gualda, Estíbaliz Loza Santamaría. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.
Analiza ekonomiczna	
Ali 2007	Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved Survival in Psoriatic Arthritis With Calendar Time. Arthritis and Rheumatism, 2007 August; 56 (8):2708–2714
Rogers 2011	Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.

