



## **Rekomendacja nr 39/2017**

**z dnia 30 czerwca 2017 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx,  
secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-  
strzykawki albo wstrzykiwacze, w ramach programu lekowego  
"Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu  
agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)"**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, EAN 5909991203832 w ramach programu lekowego "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)".

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.

Najnowsze rekomendacje europejskie (*European League Against Rheumatism, EULAR 2015*), pozycjonują sekukinumab (SEK), jako opcję terapeutyczną, u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na co najmniej jeden konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh), u których terapia inhibitorem TNF- $\alpha$  nie jest wskazana. U pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh zalecają stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ . Proponowany program lekowy nie jest natomiast zgodny z odnalezionymi wytycznymi i umożliwia inne niż zalecane stosowanie SEK.

Pomimo wykazania przez wnioskodawcę oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie uwzględniającym propozycję podziału ryzyka w ramach analizy wpływu na budżet płatnika (w wariantcie najbardziej prawdopodobnym), przedstawione wnioski z analizy klinicznej i ekonomicznej, a także związane z nimi ograniczenia, poddają w wątpliwość zasadność objęcia wnioskowanej technologii refundacją.

Wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii są niekorzystne dla sekukinumabu wobec infliksymabu i golimumabu w zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź



dotyczącą stopnia nasilenia łuszczycy PASI75, wobec golimumabu w zakresie zmiany stopnia aktywności choroby mierzonyj DAS28-CRP oraz wobec infliksimabu i etanerceptu w zakresie oceny stanu zdrowia jako zmiany wyniku HAQ-DI.

Na podstawie wyników dla szeregu pozostałych punktów końcowych, w tym pierwszorzędowego ACR20, wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w porównaniu z refundowanymi komparatorami, przy czym brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w docelowej populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$  (*naïve*). Należy jednocześnie wskazać, że skala odpowiedzi *American College of Rheumatology* (ACR), powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego, wnioskodawca wykorzystał dane dla sekukinumabu z jedynego dostępnego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, w którym jednak ok. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej leczenie biologiczne (nawet do trzech inhibitorów TNF- $\alpha$ ), a populacja *naïve* liczyła 63 osoby. Badanie to cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, jednak porównanie pośrednie z refundowanymi komparatorami obarczone jest szeregiem ograniczeń związanych z niepełną zgodnością populacji badanej z wnioskowaną w zakresie kryteriów wymaganych do rozpoczęcia terapii oraz dawkowaniem przedstawionym w ChPL i we wnioskowanym programie lekowym.

Mając na uwadze wymienione powyżej ograniczenia i wątpliwości, przyjąć należy, że proponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien być pogłębiony tak, aby urzędowa cena zbytu wnioskowanej substancji uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli od certolizumabu pegol.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cosentyx, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, EAN 5909991203832 w ramach programu lekowego "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3), do wydawania pacjentom bezpłatnie.

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

### **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 ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. U części pacjentów (ok. 5%) choroba ma przebieg agresywny, u 20% pacjentów ciężki i prowadzi do dużych deformacji stawów oraz niesprawności.

Ocenia się, że łuszczyca 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). 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 zagranicznych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce. 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wszystkie odnalezione rekomendacje wśród opcji terapeutycznych ŁZS, po niepowodzeniu terapii tradycyjnie stosowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), zalecają użycie inhibitorów TNF- $\alpha$  (iTNF- $\alpha$ ).

Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy B.35.: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”, w ramach którego refundowane są: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab pegol.

Powyższe opcje terapeutyczne zostały wskazane przez wnioskodawcę, jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sekukinumab (Cosentyx) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ $\kappa$ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

Zarejestrowane wskazania do stosowania dla sekukinumabu obejmują leczenie:

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

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracyjnym: dotyczy leczenia w ramach programu lekowego łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)

Do proponowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)” kwalifikować się będzie pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR<sup>1</sup> (co najmniej 3 punkty),
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby,

<sup>1</sup> Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według punktacji: 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, b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.

- c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z komparatorami wnioskodawca dokonał porównania pośredniego sekukinumabu z inhibitorami TNF- $\alpha$  poprzez wspólny komparator - placebo.

Wyniki porównania sekukinumabu (SEK) z placebo (PLC) zaczerpnięto z jedyne go dostępnego randomizowanego badania klinicznego:

- FUTURE 2 – z niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane; hipotezą *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: SEK 150 mg N=100, PLC N=98; w tym pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (*naive*) n=63.

W ramach porównania pośredniego z inhibitorami TNF- $\alpha$  wykorzystano:

- 3 badania kliniczne oceniające adalimumab (ADA) vs placebo:
  - ADEPT - z nieznanym ogólnym ryzykiem popełnienia błędu systematycznego, hipotezą *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: ADA: 153, PLC: 162;
  - Genovese 2007 - wysokie ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego; hipoteza *superiority*; okres obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: ADA: 51, PLC: 51;
  - SPIRIT-P1 z niskim ryzykiem błędu systematycznego; hipotezą *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: ADA: 101, PLC: 106;
- 2 badania kliniczne oceniające etanercept (ETA) vs placebo:
  - Mease 2000 - ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego nieznanie; hipoteza *superiority*; okres obserwacji 12 tyg.; liczebność populacji: ETA: 30, PLC 30;
  - Mease 2004 - ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego wysokie; hipoteza *superiority*; okres obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: ETA: 101, PLC 104;
- 2 badania kliniczne oceniające infliksymab (INF) vs placebo:
  - IMPACT - ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego nieznanie; hipoteza *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: INF: 52, PLC: 52;
  - IMPACT 2 - ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego wysokie; hipoteza *superiority*; okres obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: INF: 100, PLC 100;
- 1 badanie kliniczne oceniające golimumab (GOL) vs placebo:
  - GO-REVEAL - z niskim ryzykiem błędu systematycznego; hipotezą *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: GOL: 292, PLC 113;
- 1 badanie kliniczne oceniające certolizumab (CRT) vs placebo:
  - RAPID-PsA – z nieznanym ryzykiem błędu systematycznego; z hipotezą *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji CRT: 273, PLC: 136.

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim wykazano brak istotnych statystycznie różnic dla analizowanych miar efektu (ilorazu szans, ang. *odds ratio*, OR) pomiędzy sekukinumabem i inhibitorami TNF- $\alpha$  pod względem odsetka pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, osiągających odpowiedź:

- ACR<sup>2</sup>20 w 12.-16. i w 24. tygodniu obserwacji;
- ACR70 w 24. tygodniu obserwacji;
- ACR50 w 24. tygodniu obserwacji;
- PASI<sup>3</sup>75 w 24. tygodniu obserwacji (dane dla adalimumabu, etanerceptu i certolizumabu);
- PASI90 w 24. tygodniu obserwacji (dane dla adalimumabu, golimumabu i certolizumabu);
- Definiowaną jako ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) w 24. tygodniu obserwacji (dane tylko dla adalimumabu);
- różnic pod względem zmiany:
  - aktywności fizycznej wg kwestionariusza SF36-PCS<sup>4</sup>,
  - aktywności choroby ocenianej ocenianej wg DAS28-CRP<sup>5</sup> (dla adalimumabu),
  - oceny stanu zdrowia wg HAQ-DI<sup>6</sup> w 24. tygodniu obserwacji wyrażonej średnią różnicą (ang. *Mean Difference*) oraz średnią ważoną różnicą (ang. *Weighted Mean Difference*) (dane dla adalimumabu, golimumabu i certolizumabu).

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu w podgrupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w odniesieniu do:

- golimumabu pod względem:
  - mniejszej szansy na uzyskanie przez pacjentów PASI75 w 24. tygodniu obserwacji, wyrażonej ilorazem szans OR (95%CI) = 0,06 (0,01; 0,57); oraz
  - zmiany wyniku DAS28-CRP wyrażonej w postaci MD/WMD (95% CI) = 0,73 (0,21; 1,25);
- etanerceptu pod względem:
  - odsetka pacjentów osiągających odpowiedź HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji wyrażonej w postaci MD/WMD (95% CI) = 0,33 (0,08; 0,58);
- infliksymabu pod względem:
  - mniejszej szansy na uzyskanie przez pacjentów odpowiedzi PASI75 oraz PASI90 w 24. tygodniu obserwacji wyrażone ilorazem szans (OR) odpowiednio: OR (95%CI) = 0,04 (0,00; 0,40) i OR (95%CI) = 0,04 (0,00; 0,90) oraz
  - zakresie zmiany wyniku HAQ-DI wyrażonej w postaci MD/WMD (95% CI) = 0,52 (0,22; 0,82).

### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu 150 mg a grupą placebo w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- poważnych zdarzeń niepożądanych;

<sup>2</sup> ocena odpowiedzi wg kryteriów *American College of Rheumatology*; skala odpowiedzi ACR20/50/90 powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z RZS. ocenia zmiany stawowe, serologiczne, parametry zapalenia, czas trwania objawów; 6 na 10 punktów pozwala na sklasyfikowanie zapalenia stawów jako pewne RZS; nie jest jasne jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z ŁZS;

<sup>3</sup> skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*); suma wyników uzyskanych osobno dla kończyn górnych, dolnych, głowy i tułowia, przy uwzględnieniu czynników takich jak: zaczerwienienie, grubość w obrębie zmian, stopień złuszczenia się skóry oraz z zachowaniem odpowiedniego czynnika dla każdej z tych części ciała; Końcowy wynik może wynosić od 0 do 72. Im wyższy wynik, tym cięższa postać łuszczycy. Wartość PASI: do 10 punktów oznacza małe nasilenie zmian łuszczycowych, od 10 do 50 punktów – umiarkowane nasilenie łuszczycy, powyżej 50 punktów – ciężkie nasilenie łuszczycy;

<sup>4</sup> SF36-PCS – kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*);

<sup>5</sup> DAS28-CRP – aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*);

<sup>6</sup> HAQ-DI – ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*;

- przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- infekcji lub zakażeń;
- oraz żadnego spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (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), takich jak: infekcje górnych dróg oddechowych; zapalenie nosogardzieli; biegunka; ból głowy; nudności; zapalenie zatok; łuszczycowe artropatie; zakażenie dróg moczowych; krwimocz; wymioty.

W porównaniu pośrednim wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sekukinumabu a inhibitorami TNF- $\alpha$  pod względem częstości występowania:

- infekcje górnych dróg oddechowych;
- ból głowy;
- zapalenie nosogardzieli (brak danych dla etanerceptu i infliksimabu);
- biegunka (brak danych dla etanerceptu i infliksimabu);
- nudności (dane tylko dla adalimumabi i golimumabu);
- zapalenie zatok (brak danych dla infliksimabu i golimumabu);
- zakażenie dróg moczowych (brak danych dla infliksimabu i golimumabu);
- łuszczycowe artropatie (dane dostępne tylko dla adalimumabu);

Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności sekukinumabu (od 24. do 52. tygodnia) na podstawie kontynuacji badania FUTURE 2 (N=143):

- zdarzenia niepożądane:
  - ogółem - 117 zdarzeń (209,0 liczba zdarzeń na 100 pacjentolat)
  - poważne - 8 zdarzeń (5,1 liczba zdarzeń na 100 pacjentolat)
  - infekcje lub zakażenia - 82 zdarzeń (86,7 liczba zdarzeń na 100 pacjentolat)
  - przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – 1 zdarzenie (1%)
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (występujące z częstością co najmniej 5 zdarzeń na 100 pacjentolat):
  - infekcje górnych dróg oddechowych - 25 zdarzeń (17,6)
  - zapalenie nosogardzieli - 18 zdarzeń (12,3)
  - biegunka - 8 zdarzeń (5,1);
  - ból głowy - 10 zdarzeń (6,5);
  - nudności - 8 zdarzeń (5,2);
  - łuszczycowe artropatie - 10 zdarzeń (6,5);
  - zakażenie dróg moczowych - 6 zdarzeń (3,9);

Odnaleziono następujące dodatkowe informacje o bezpieczeństwie SEK:

- EMA (Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)) informuje, 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.
- Lareb - holenderskie 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.
- Baza ADRR<sup>7</sup> (European database of suspected adverse drug reaction reports, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) zarejestrowała dane dotyczące 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).
- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego: 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:
  - często ( $\geq 1/10$ ) - zakażenia górnych dróg oddechowych;
  - często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) - opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa, biegunka;
  - niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) - kandydoza jamy ustnej, grzybica stóp, zapalenie ucha zewnętrznego, neutropenia, zapalenie spojówek, pokrzywka;
  - rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) - reakcje anafilaktyczne.

#### Ograniczenia analizy

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

- brak możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich wnioskowanej technologii z refundowanymi komparatorami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z uwagi na brak badań; wnioskowanie na podstawie porównań pośrednich jest mniej wiarygodne, z uwagi na ograniczenia samej metody;
- tylko jedno badanie dotyczące sekukinumabu spełniało kryteria włączenia do oceny skuteczności i bezpieczeństwa i przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorami, tym samym możliwość uogólnienia wniosków jest ograniczona;
- niewielka subpopulacja pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (liczy 63 osoby), niepozwalająca wnioskować o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami;
- heterogeniczność populacji pomiędzy badaniem dla SEK a wnioskowanym programem lekowym; w badaniu FUTURE 2 ok. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej leczenie biologiczne (maksymalnie 3 inhibitory TNF-alfa); 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; 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; ponadto pacjenci biorący udział w badaniu FUTURE 2 mieli średni wynik DAS28-CRP równy 4,9, natomiast do programu lekowego włączani będą pacjenci z DAS28 większym niż 5,1;
- badanie FUTURE 2 było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia; nie uwzględniano czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta, stąd ograniczona jest wiarygodność wnioskowania z uwagi na odmienne czasy oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie

<sup>7</sup> zawiera informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie;

w badaniach, monitorowania terapii oraz punktów końcowych mogących zawierać wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta;

- brak możliwości porównania sekukinumabu z aktywnymi komparatorami pod względem niektórych punktów końcowych (np. *dactylitis* i *enthesitis*);
- dla adalimumabu i etanerceptu brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa dla podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa; stąd profil bezpieczeństwa w tej populacji nie jest znany;
- nie zidentyfikowano kontrolowanych badań z randomizacją oceniających zastosowanie etanerceptu spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej; informacje oparto na danych pochodzących z najbardziej zbliżonych dwóch randomizowanych badań klinicznych: Mease 2004 (12. i 24. tydzień) i Mease 2000 (12. tydzień); w obu badaniach analizowana dawka różni się od uwzględnionej w programie lekowym, wobec czego nie można mówić, że stanowi to tą samą interwencję o identycznej efektywności klinicznej;
- brak możliwości przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa SEK w porównaniu z komparatorami dla horyzontu zgodnego z analizowanym w badaniu FUTURE 2 (16 tygodni); inhibitory TNF-alfa podawano 12 tygodni, 16 tygodni i 24 tygodnie, okres obserwacji (a więc i czas ekspozycji na lek) jest bardzo różny;
- brak jest długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w populacji docelowej nieleczonych iTNF-alfa;
- zgodnie z projektem programu lekowego ocena odpowiedzi pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa następuje w 12. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Według ChPL Cosentyx, odpowiedź na leczenie powinna być oceniana w 16. tygodniu, natomiast wg PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) ocena odpowiedzi w 16. tygodniu działa na korzyść sekukinumabu;
- część wyników z porównania pośredniego dostępna jest jedynie dla 24 tygodnia obserwacji, co utrudnia wnioskowanie ponieważ według ChPL Cosentyx, odpowiedź na leczenie powinna być oceniana w 16. tygodniu; w programie lekowym pierwsza ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie planowana jest już po trzech miesiącach terapii;
- PBAC zauważył, że w przypadku przedstawienia wyników za pomocą parametru ryzyko względne (RR), w 12 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, sekukinumab jest istotnie statystycznie mniej skuteczny od etanerceptu, infliksymabu i golimumabu dla punktu ACR20 uznanego za pierwszorzędowy w ocenianych badaniach; przedstawianie wyników za pomocą parametru OR będącego ilorzem szansy wystąpienia określonego stanu w grupie badanej i szansy wystąpienia tego stanu w grupie kontrolnej pokazuje tylko szansę - prawdopodobieństwo wystąpienia stanu do prawdopodobieństwa jego niewystąpienia w danej grupie; natomiast w przypadku przedstawienia wyników za pomocą parametru ryzyko względne (RR), określającego jaka część ryzyka podstawowego "pozostała" po interwencji, wskazujemy iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie obserwowanej i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej; 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.

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

- część wyników dla inhibitorów TNF-alfa (porównanie komparatorów z placebo) była odczytywana z wykresów, co może być związane z ograniczeniem precyzji prezentowanych wyników;
- najstarsze badania dla komparatorów pochodzą z 2000 r.; obecnie prowadzone badania mogą przebiegać w odmiennych warunkach od prowadzonych w tak odległym czasie.



## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa, w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym (78 tygodni), z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leczenia, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia, koszty terapii standardowej.

Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie sekukinumabu:

- w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS jest:
  - tańsze od:
    - adalimumabu o [redacted];
    - etanerceptu o [redacted];
    - infliksymabu o [redacted];
    - golimumabu [redacted];
  - droższe od certolizumabu pegol o [redacted].
- w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS jest:
  - droższe od:
    - adalimumabu o [redacted];
    - etanerceptu o [redacted];
    - infliksymabu o [redacted];
    - golimumabu [redacted];
    - certolizumabu pegol o [redacted].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że w wariantcie:

- uwzględniającym RSS zmiana parametrów nie wpływa na zmianę wnioskowania dla terapii sekukinumabem. Sekukinumab pozostaje terapią tańszą w stosunku do adalimumabu,

etanerceptu, infliksymabu oraz golimumabu, natomiast dla porównania z certolizumabem pegol, sekukinumab pozostaje terapią droższą.

- nieuwzględniającym zaproponowanego mechanizmu RSS: analiza wrażliwości wykazała, iż do zmiany wnioskovania prowadzi przyjęcie średniej masy ciała pacjentów włączonych do programu na poziomie 88,0 kg. Sekukinumab z terapii droższej względem infliksymabu staje się terapia tańszą. Zmiana pozostałych parametrów nie wpływa na zmianę wnioskovania.

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;
- rocznych prawdopodobieństw przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby;
- oraz brak dyskontowania kosztów.

Cena zbytu netto SEK wobec komparatorów została oszacowana na następującym poziomie odpowiednio dla:

- adalimumabu [redacted];
- etanerceptu [redacted];
- infliksymabu [redacted];
- golimumabu [redacted];
- certolizumabu pegol [redacted].

#### *Ograniczenia analizy*

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

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

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

Brak jest randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Oszacowano wartości urzędowych cen zbytu produktu leczniczego Cosentyx, przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (certolizumabu pegol).

Urzędowa cena zbytu sekukinumabu oszacowana wobec technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi: [redacted].

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

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2018-2019).

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie [redacted] refundacji (min.-max. [redacted] refundacji).

Uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty kwalifikacji do leczenia, koszt podania, koszty monitorowania, koszty standardowego leczenia.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że finansowanie sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego:

- przy uwzględnieniu RSS będzie wiązało się z oszczędnościami NFZ wynoszącymi:
  - [redacted] i
  - [redacted] ;
- bez uwzględnienia RSS będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi:
  - 362 713 PLN w 1. roku i
  - 684 352 PLN w 2. roku.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- oszacowanie populacji docelowej według ekspertów klinicznych sięga od 50 do 100 osób rocznie; wzrost liczebności populacji docelowej wpływa na wzrost kosztów.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Wnioskodawca proponuje wykorzystanie oszczędności wynikających z wprowadzenia odpowiedników dla rytuksymabu, co wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji, w związku z czym należy spodziewać się generowania oszczędności od 2017 r.

Oszacowane roczne koszty refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatów rytuksymabu w dwóch kolejnych latach przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników wskazują, że szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 10 372 254 zł na rok, tj. 20 744 508 zł w perspektywie 2 kolejnych lat, co przekroczy wzrost kosztów związanych z refundacją wnioskowanej technologii.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Ponieważ nie wykazano przewagi skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu nad obecnie refundowanymi komparatorami wskazane wydaje się pogłębienie RSS tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wskazanie wnioskowane w przedłożonym projekcie programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, pozycjonuje sekukinumab „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”. Nie jest to zgodne z rekomendacjami EULAR 2015 oraz GRAPPA 2015, które dla sekukinumabu wskazują możliwość stosowania u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na  $\geq 1$  konwencjonalny syntetyczny LMPCh, u których terapia inhibitorem TNF- $\alpha$  nie jest wskazana lub jako jego warunkowe użycie w określonych stanach klinicznych. U pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh zalecają stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ .

Z uwagi na odmienne czasy oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz monitorowania terapii między inhibitorami TNF- $\alpha$  oraz terapii sekukinumabem (12 vs 16), przy udowodnianym założeniu, że 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.

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.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Ze względu na rejestrację leku przez EMA w 2015 roku jedynie dwie najnowsze rekomendacje bezpośrednio odnoszą się do stosowania sekukinumabu u pacjentów z ŁZS:

- European League Against Rheumatism, EULAR 2015 pozycjonują sekukinumab wraz z ustekinumabem, jako opcję terapeutyczną, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na  $\geq 1$  konwencjonalny syntetyczny LMPCh, u których terapia inhibitorem TNF- $\alpha$  nie jest wskazana.

- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA 2015 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; wytyczne silnie zalecają stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

2 pozytywne:

- Haute Autorité De Santé HAS 2014 - rekomenduje włączenia sekukinumabu (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, przy czym korzyść z terapii lekiem Cosentyx 150 mg określono jako umiarkowaną (brak dodatkowych korzyści w stosunku do obecnie dostępnych leków). Opinie poparto poniższymi stwierdzeniami:
  - 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).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2016 rekomenduje refundację sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczykowym 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;

3 pozytywne z ograniczeniami:

- National Institute for Clinical Excellence NICE 2017 zaleca stosowanie secukinumabu 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.
- Scottish Medicines Consortium SMC 2016 - Sekukinumab został zaakceptowany w ograniczonym użytku w ramach NHS Scotland 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;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2016 rekomenduje wprowadzenie sekukinumabu na listę leków refundowanych w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci ŁZS, n 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;

1 negatywna:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2016 wskazuje, że nie wykazano dodatkowej korzyści 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; sekukinumab jest zarejestrowany i refundowany w Niemczech 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cosentyx 150mg jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 3 (Grecja, Portugalia, Słowacja) krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia wpłynięcia 12.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.669.2016.4.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Cosentyx, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, EAN 5909991203832 w ramach programu lekowego "leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) kod EAN: 5909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) kod EAN: 5909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.
2. 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.